

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
inéditas



TESIS DOCTORAL

**Curso estérico de la formación del 1, 3-difenil-4, 4-dimetil-
pentanol-1 y configuraciones de sus diastereomeros**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Carlos Álvarez Ibarra

Madrid, 2015

ALV

BIBLIOTECA UCM



530245495X

CURSO ESTERICO DE LA FORMACION DEL
1, 3-DIFENIL-4, 4-DIMETIL-PENTANOL-1
Y CONFIGURACIONES DE SUS DIASTEREOMEROS

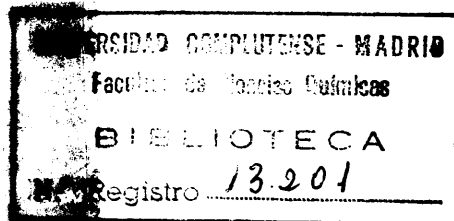
X-53-053847-3

MEMORIA

que para optar al Grado de Doctor en Ciencias Químicas

presenta

CARLOS ALVAREZ IBARRA



Madrid, Diciembre de 1973

A Maria Luz .

Este trabajo ha sido realizado en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad Complutense de Madrid, bajo la dirección del Profesor Dr. D. Rafael Pérez Alvarez-Ossorio a quien deseo expresar mi más profundo agradecimiento.

También quiero agradecer a los Profesores Dr. D. Manuel Lora Tamayo y Dr. D. Antonio Garcia Martinez su interés y colaboración en el desarrollo de este trabajo. Asimismo, agradezco profundamente al Dr. D. Franco Fernández González su interés y ayuda en la realización de este trabajo, así como al Dr. D. Manuel Rico Sarompas la ayuda prestada en el análisis y discusión de los espectros de RMN, y a todos aquellos que de alguna manera han colaborado en el desarrollo de este trabajo.

Finalmente, deseo agradecer al Ministerio de Educación y Ciencia por la Beca del Plan de Desarrollo concedida para la realización de este trabajo.

I N D I C E

	<u>Páginas.</u>
INTRODUCCION	3
 Parte I. LA INDUCCION ASIMETRICA EN LA SINTE SIS DEL 1,3-DIFENIL-4,4-DIMETIL-PENTA NOL-1 A PARTIR DE COMPUESTOS CARBONI- LICOS	5
 1. INTRODUCCION	7
 2. MODELOS Y TRATAMIENTOS TEORICOS PROPUESTOS.	11
2.1. CONSIDERACIONES GENERALES	11
2.2. MODELO DE CADENA ABIERTA DE CRAM	12
2.3. MODELO DE KARABATSOS	15
2.4. MODELO DE GARCIA MARTINEZ Y PEREZ OSSO RIO	19
2.5. MODELO DE FELKIN	23
2.6. MODELO DE FERNANDEZ GONZALEZ Y PEREZ OSSORIO	27
2.6.1. Tratamiento matemático	29
2.6.2. Método propuesto	31
 3. HIPOTESIS MECANISTICAS POSTULADAS EN LA PRE SENTE MEMORIA	32
3.1. MECANISMO DE LA REDUCCION DE ALQUILARIL CETONAS QUIRALES CON HIDRUROS METALICOS	32
3.2. MECANISMO DE LA ADICION DE ORGANOMETALI COS A COMPUESTOS CARBONILICOS QUIRALES	37
 4. PREDICCION DE LA INDUCCION ASIMETRICA EN LA REDUCCION DE LA 1,3-DIFENIL-4,4-DIMETIL-PEN	

	<u>Páginas.</u>
TANOL-1 CON TETRAHIDRUROALUMINATO DE LITIO	47
4.1. DEFINICION DE LOS ESTADOS DE TRANSI - CION	47
4.1.1. Definición y evaluación de las interacciones estéricas que inestabilizan los estados de transición	50
4.1.2. Interacciones preexistentes en el confórmero de partida del , sustrato carbonílico	51
4.1.2.1. Interacciones que se presen- tan tanto en el estado ini - cial como en el estado final	51
4.1.2.1.1. Estimación de la interac - ción 1,2-sesgada But - C(O) .	53
4.1.2.2. Interacciones debidas al eclipsamiento del oxígeno carbonílico	62
4.1.3. Interacciones de nueva forma - ción	63
4.1.3.1. Interacciones estéricas debi- das a la aproximación de la entidad nucleófila atacante .	63
4.1.3.2. Interacciones debidas a la mo dificación de la posición del oxígeno carbonílico	66
4.2. EVALUACION DE LA ESTABILIDAD RELATIVA DE LOS ESTADOS DE TRANSICION	69
4.3. RESULTADOS FINALES	69
 5. PREDICCION DE LA INDUCCION ASIMETRICA EN LA CONDENSACION DEL 3-FENIL-4,4-DIMETIL-PENTA- NAL CON BROMURO DE FENILMAGNESIO	 73
5.1. DEFINICION DE LOS ESTADOS DE TRANSICION	73
5.2. DEFINICION Y EVALUACION DE LA INTERAC- CIONES ESTERICAS QUE INESTABILIZAN LOS ESTADOS DE TRANSICION	74
5.2.1. Interacciones preexistentes en el confórmero de partida del sus trato carbonílico	76

5.2.1.1. Interacciones diferenciales que se presentan tanto en el estado inicial como en el estado final	76
5.2.1.2. Interacciones debidas al eclipsamiento del oxígeno carbonílico	77
5.2.2. Interacciones de nueva formación	79
5.2.2.1. Interacciones estéricas debidas a la aproximación de la entidad nucleófila atacante ..	79
5.2.2.2. Interacciones debidas a la modificación de la posición y naturaleza del oxígeno carbonílico	79
5.3. EVALUACION DE LA ESTABILIDAD RELATIVA DE LOS ESTADOS DE TRANSICION	83
5.4. RESULTADOS FINALES	86
6. RESUMEN	87
BIBLIOGRAFIA	89
Parte II. ASIGNACIONES DE LAS CONFIGURACIONES A LOS DIASTEREOMEROS <u>ERITRO</u> Y <u>TREO</u> DEL 1,3-DIFENIL-4,4-DIMETIL-PENTANOL-1	
	95
1. INTRODUCCION	97
2. ANALISIS CONFORMACIONAL DE LOS DIASTEREOMEROS <u>ERITRO</u> Y <u>TREO</u> DEL 1,3-DIFENIL-4,4-DIMETIL-PENTANOL-1	98
2.1. ASPECTOS PREVIOS	99
2.2. METODO PROPUESTO	106

	<u>Páginas.</u>
2.3. ELECCION DE LOS VALORES DE LAS ENERGIAS DE INTERACCION	108
2.4. ESTIMACION DE LAS ENERGIAS LIBRES CON FORMACIONALES	111
2.5. ESTIMACION DE LAS POBLACIONES CONFORMACIONALES	122
2.6. CONCLUSIONES	124
3. ANALISIS CONFORMACIONAL Y PROPIEDADES ESPECTROSCOPICAS DE RMN	125
3.1. ANALISIS DE LOS ESPECTROS	126
3.1.1. Condiciones de registro	126
3.1.2. Análisis de los espectros	127
3.2. DETERMINACION DE LAS POBLACIONES CON FORMACIONALES Y ASIGNACION DE LAS CONFIGURACIONES RELATIVAS A PARTIR DE LAS CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO VECINALES	133
3.2.1. Aspectos previos	133
3.2.2. Definición de las constantes de acoplamiento vecinales modelo	136
3.2.3. Análisis de las constantes de acoplamiento vecinales experimentales: asignación de las configuraciones relativas.	146
3.2.3.1. Discusión del procedimiento utilizado	146
3.2.4. Desarrollo matemático	147
3.2.5. Cálculo de las poblaciones conformacionales y de las constantes sinclinales modelo	150
3.2.6. Asignación definitiva de configuraciones	153
3.2.7. Cálculo de los campos de variación	154
3.3. ESTUDIO DE OTRAS DIFERENCIAS ENTRE LOS ESPECTROS DE RMN DE AMBOS ISOMEROS ..	158
3.3.1. Constantes de acoplamiento geminales	159

	<u>Páginas.</u>
3.3.2. Desplazamientos químicos del protón H _b de ambos isómeros	162
3.4. COROLARIOS	165
3.4.1. Interacciones del grupo <u>terbuti</u> <u>lo</u>	166
3.4.2. Interacción (Ph - OH) _{1,3-paralela}	166
3.4.3. Estabilidades relativas	167
3.5. CONCLUSIONES	169
4. ESPECTROS DE MASAS DE LOS ISOMEROS <u>ERITRO</u> Y <u>TREO</u> DEL 1,3-DIFENIL-4,4-DIMETIL-PENTANOL-1	170
4.1. ANALISIS DE LOS ESPECTROS	170
4.1.1. Condiciones de registro	170
4.1.2. Análisis general de los espec - tros	170
4.1.3. Estudio comparado de la elimina ción de agua en los isómeros <u>eritro</u> y <u>treo</u> del 1,3-difenil- -4,4-dimetil-pentanol-1	175
BIBLIOGRAFIA	179
Parte III. SINTESIS, SEPARACION Y VALORACION DE LOS DIASTEREOMEROS DEL 1,3-DIFE NIL-4,4-DIMETIL-PENTANOL-1	185
1. SINTESIS	187
1.1. PREPARACION DE LA 1,3-DIFENIL-4,4-DIME TIL-PENTANONA-1	189
1.2. PREPARACION DE LA 1-FENIL-2,2-DIMETIL- -PROPANONA-1	191
1.3. OBTENCION DEL 1-FENIL-2,2-DIMETIL-PRO- PANOL-1	195

	<u>Páginas.</u>
1.3.1. Por reducción de la 1-fenil-2,2-dimetil-propanona-1	195
1.3.2. Por reacción del cloruro de <u>ter</u> butil-magnesio con benzaldehido	198
1.4. PREPARACION DEL 1-CLORO-1-FENIL-2,2-DIMETIL-PROPANO	201
1.5. SINTESIS DEL 3-FENIL-4,4-DIMETIL-PENTANOL-1	207
1.5.1. Intento de síntesis del 3-fenil-4,4-dimetil-pentanol-1, vía <u>or</u> ganolítico/óxido de etileno ..	208
1.5.1.1. Síntesis del (1-fenil-2,2-dimetil-propil)-metil-éter ...	209
1.5.1.2. Intento de preparación del 1-fenil-2,2-dimetil-propil- <u>li</u> tio	212
1.5.2. Preparación del 3-fenil-4,4-dimetil-pentanol-1, vía magnesia-no/óxido de etileno	213
1.5.2.1. Síntesis del cloruro de 1-fenil-2,2-dimetil-propilmagne -sio	213
1.5.2.2. Síntesis del 3-fenil-4,4-dime <u>til</u> -pentanol-1	214
1.6. PREPARACION DEL 3-FENIL-4,4-DIMETIL-PENTANAL	220
1.7. SINTESIS DEL 1,3-DIFENIL-4,4-DIMETIL-PENTANOL-1 (mezclas de diastereómeros racémicos)	224
1.7.1. A partir de la 1,3-difenil-4,4-dimetil-pentanona-1	224
1.7.2. A partir del 3-fenil-4,4-dimetil-pentanal	225
2. SEPARACION	227
2.1. COMENTARIO PREVIO	227
2.2. CRISTALIZACION FRACCIONADA	231

	<u>Páginas.</u>
2.2.1. Ensayos previos	231
2.2.2. Procedimiento general seguido en la cristalización fracciona- da	233
2.3. SAPONIFICACION	234
 3. VALORACION DE MEZCLAS DE DIASTEREOMEROS DEL 1,3-DIFENIL-4,4-DIMETIL-PENTANOL-1	235
3.1. ELECCION DEL PROCEDIMIENTO	235
3.2. DESCRIPCION DEL METODO EMPLEADO	238
3.2.1. Condiciones de operación	239
3.2.2. Técnica cuantitativa	244
3.2.3. Condiciones geométricas impues- tas para aceptar como válido un cromatograma para la calibración y/o valoración	248
3.3. RESULTADOS OBTENIDOS	251
 BIBLIOGRAFIA	255
RESUMEN Y CONCLUSIONES	258
APENDICE. COLECCION DE ESPECTROS	264

I N T R O D U C C I O N

INTRODUCCION

Dentro de la línea de investigación de nuestro Departamento acerca de la inducción asimétrica en las reacciones de adición nucleófila a sustratos carbonílicos quirales, nuestro trabajo forma parte del campo de la β -inducción y está centrado en el estudio mecanístico de las reacciones de síntesis del 1,3-difenil-4,4-dimetil-pentanol-1, por reducción de la 1,3-difenil-4,4-dimetil-pentanona-1 con tetrahidruroaluminato de litio y reacción del 3-fenil-4,4-dimetil-pentanal con bromuro de fenilmagnesio.

La primera parte de la memoria comprende una revisión bibliográfica crítica de los métodos publicados para la predicción del resultado estereoquímico de este tipo de procesos. A continuación, se revisan los mecanismos aportados por distintos autores acerca de la adición de hidruros metálicos complejos y de reactivos de Grignard a sustratos carbonílicos, estudio que nos permite establecer unas premisas geométricas para ambos tipos de reacciones, perfectamente aplicables a los procesos estudiados en este trabajo.

En este lugar hemos descrito el tratamiento matemático y desarrollado el método que permite calcular la

estereoselectividad de las reacciones referidas. La validez de las hipótesis de partida se remite a la concordancia de los resultados teóricos con los experimentales.

La segunda parte de este trabajo se ocupa de la asignación de configuraciones a los diastereómeros eritro y treo del 1,3-difenil-4,4-dimetil-pentanol-1, para lo cual se hace un estudio detallado de las constantes de acoplamiento vecinales de los espectros de resonancia magnética nuclear de ambos diastereómeros. Asimismo, hemos estudiado los espectros de masas de los mismos.

La tercera parte recoge los métodos de síntesis del 1,3-difenil-4,4-dimetil-pentanol-1, la separación y caracterización de sus diastereómeros y la valoración de sus mezclas de reacción por cromatografía en fase gaseosa.

Parte I

LA INDUCCION ASIMETRICA EN LAS REACCIONES
DE SINTESIS DEL 1,3-DIFENIL-4,4-DIMETIL-PENTA-
NOL-1.

1. INTRODUCCION

Desde que Emil Fischer (1) introdujo el concepto de "síntesis asimétrica" al estudiar la conversión de un azúcar en su homólogo superior -vía cianhidrina- este tipo de reacciones ha sido objeto de numerosos estudios (2 y referencias citadas). Actualmente, el concepto más general de síntesis asimétrica se aplica a las reacciones en las que un centro pro-quiral presente en un sustrato se transforma, a lo largo de la reacción, en un centro quiral de tal modo que los productos de reacción estereómeros se obtienen en distinta proporción.

El concepto de "inducción asimétrica", introducido por Kortün (3), se refiere a la influencia de una entidad asimétrica próxima al centro proquiral de reacción sobre el sentido de la quiralidad resultante; por esta razón, dicha influencia condiciona el curso estereoquímico del proceso. La entidad asimétrica puede estar constituida por un centro quiral presente en el propio sustrato de reacción, en cuyo caso se obtienen productos diastereómeros, o bien se puede tratar de un centro quiral que resida en el disolvente o en el catalizador de la reacción, en cuyo caso se obtienen productos enantiómeros.

Las síntesis asimétricas sobre las que hemos centrado nuestro interés han sido las adiciones nucleófi-

las de un reactivo aquiral I* al grupo carbonilo de un sustrato quiral acíclico II** -aldehído o cetona- para dar lugar a una mezcla de productos diastereómeros IIIA y IIIB (figura 1).

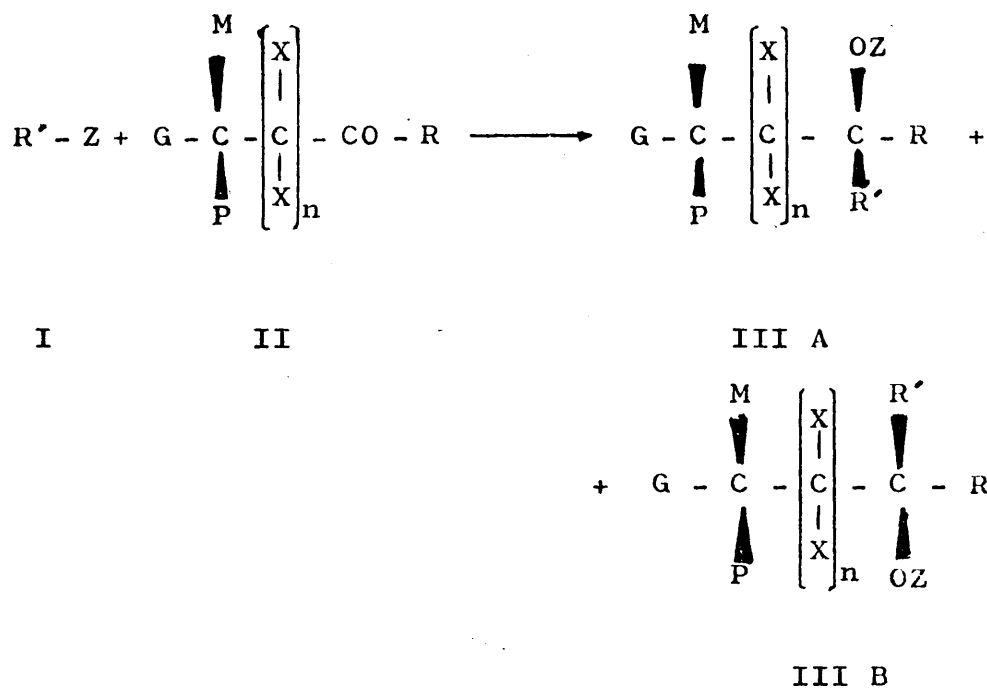


Figura 1.

(*) El símbolo Z hace referencia al resto metálico de un reactivo de Grignard, metal-alquilo, hidruro metálico, alcóxido metálico, etc., y el símbolo R' se refiere a la entidad nucleófila que se transfiere desde el reactivo al sustrato.

(**) Los símbolos G, M y P se refieren a átomos o grupos de diferente naturaleza y/o tamaño - grande, mediano y pequeño, respectivamente -.

Desde un punto de vista general, la inducción asimétrica será máxima para $n=0$ (inducción asimétrica 1,2) e irá perdiendo importancia a medida que aumente el número de eslabones situados entre el centro quiral inductor y el grupo funcional cuya quiralidad se desarrolla a lo largo del proceso. Por ello la mayoría de los autores que han estudiado este campo de la síntesis asimétrica se han ocupado de la inducción asimétrica 1,2 (4,5,6,7,8,9a), aunque en estos últimos años han aparecido aportaciones sobre inducción asimétrica 1,3 (es decir, $n=1$) (10,11,12,13), que han abierto un amplio campo para el estudio de este tipo de reacciones.

Las reacciones de adición nucleófila al grupo carbonilo de reactivos de Grignard y de hidruros metálicos complejos son irreversibles por lo que la extensión de la inducción asimétrica en las mismas depende únicamente de las diferencias en los contenidos de energía libre de los distintos estados de transición (ET) que conducen a cada uno de los productos diastereómeros.

Ahora bien, se pueden distinguir distintos tipos de ET, según su mayor o menor rigidez, que originan dos grandes clases de tratamientos teóricos claramente diferenciados. Estas clases se corresponden con otras dos divisiones de los sustratos carbonílicos atendiendo a su naturaleza:

- a) aquellos que comportan algún sustituyente polar en

los agrupamientos del carbono quiral y/o en las proximidades del centro proquiral.

b) aquellos en los que todos los sustituyentes son hidrocarbonados.

Si el sustrato carbonílico posee algún heteroátomo en los sustituyentes G,M y/o P (Figura 1) y en las proximidades del centro proquiral la estabilidad de los ET conducentes a uno y otro diastereómero vendrá determinada por el computo de interacciones de naturaleza estérica y polar debidas a dichos sustituyentes.

En el caso de que existan sustituyentes polares que sustenten la coordinación del reactivo (grupos α - y β -hidroxi, α - y β -alcoxi, α - y β -amino, etc.) Cram (14) predice el sentido de la inducción postulando un modelo cíclico de aplicación general a estas series.

Por el contrario, cuando los sustituyentes originan efectos polares fuertemente repulsivos (sustituyentes α - halogenados) la predicción de resultados se hace sobre la base del modelo dipolar de Conforth (5).

En aquellos casos en los que los sustituyentes G,M y P y R del sustrato carbonílico (Figura 1) son de naturalaleza hidrocarbonada o átomos de hidrógeno, los factores que afectan el curso estereoquímico de la reacción son

sólo de tipo estérico por lo que los modelos enunciados para justificar la inducción asimétrica en estos casos, unicamente consideran interacciones estéricas para diferenciar los ET que conducen a uno u otro producto diastereómero de reacción. A estos modelos nos vamos a referir a continuación.

2. Modelos y tratamientos teóricos propuestos.

2.1. Consideraciones generales.

A continuación, revisaremos los modelos enunciados para explicar la inducción asimétrica, en función de las dos etapas de planteamiento del problema, que unos autores recogen claramente diferenciadas, mientras que otros las consideran implícitamente.

Las dos etapas de planteamiento aludidas son las siguientes:

a) Enunciado de un modelo físico del ET, basado en consideraciones geométricas y energéticas del sistema en evolución.

b) Tratamiento del modelo, en función de la naturaleza de los sustituyentes que comportan la quiralidad del sustrato. Este tratamiento se basa, en algunos casos, en el enunciado de unas reglas que conducen a predicciones cualitativas mientras que en otros se hacen predicciones cuantitativas en función de parámetros que son suscepti-

bles de cálculo o estimación.

2.2. Modelo de cadena abierta de Cram.

El modelo de Cram enunciado inicialmente para justificar la inducción asimétrica 1,2 (4) y aplicado posteriormente a la inducción asimétrica 1,3 (10,11) (Figura 2) establece que en las reacciones de adición nucleófila no catalíticas, bajo control cinético, predominará el diastereómero formado por ataque del grupo reactivo por el costado menos impedido del grupo carbonilo, cuando este se encuentra flanqueado por los dos grupos menos voluminosos del carbono adyacente. En la Figura 2 se indican los con-

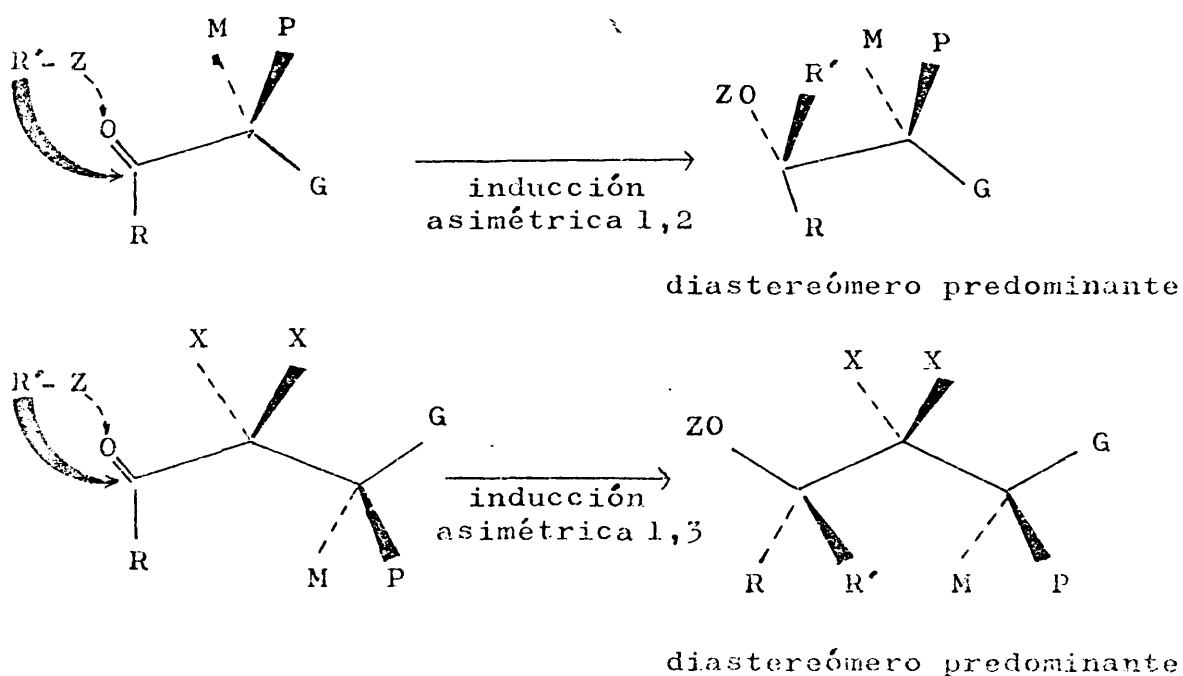
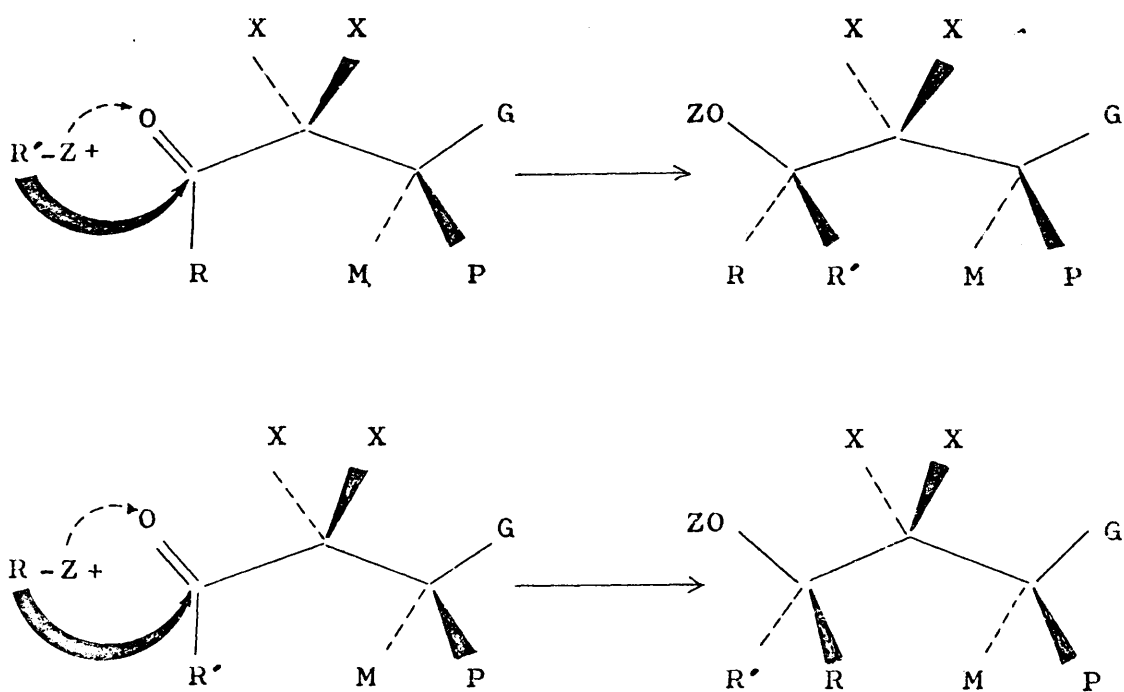


Figura 2.

fórmoros reactivos del sustrato, la vía de ataque prefe -
rente del reactivo y el diastereómero predominante para
las reacciones de inducción asimétrica 1,2 y 1,3.

De acuerdo con el modelo propuesto, los autores
enuncian un corolario según el cual "la inversión del or -
den de entrada en los sustituyentes a un sustrato carboni -
lico quiral induce estereoselectividad contraria para am -
bos procesos" (Figura 3).



inducción asimétrica 1,3

Figura 3.

El modelo de cadena abierta de Cram presenta dos limitaciones importantes:

a) Sitúa el doble enlace carbonílico alternado entre los sustituyentes del carbono adyacente -quiral en la inducción 1,2 y aquiral en la 1,3- cuando ha sido demostrado por estudios de R.M.N (15a) que en el estado fundamental de los compuestos del tipo IV (Figura 4) se presenta una situación de eclipsamiento del enlace doble con algu-

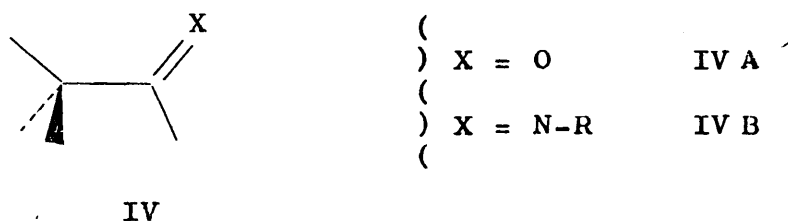


Figura 4.

no de los enlaces del carbono adyacente, y parece razonable que los compuestos del tipo IVB puedan considerarse como términos de comparación válidos de un compuesto carbonílico con el oxígeno coordinado al resto metálico del reactivo, según ocurre en la fase inicial de las reacciones que consideramos aquí.

b) Las consideraciones geométricas en las que se basa para elegir un único confórmero reactivo de todos los posibles (ordenación de los sustituyentes del carbono qui-

ral en función de sus tamaños relativos) perderán su validez a medida que los sustituyentes G,M y P se diferencien menos en su tamaño, por lo que se presentarán casos en los que sea difícil ordenar a priori los sustituyentes del centro quiral.

En la práctica se han encontrado excepciones al modelo de cadena abierta de Cram tanto en la inducción 1,2 (9 y referencias citadas) como en la inducción 1,3 (12) (13). En el presente trabajo ha sido comprobado su incumplimiento en una de las reacciones estudiadas por nosotros (sección 4).

2.3. Modelo de Karabatsos.

Karabatsos ha enunciado un modelo que se aparta totalmente del formulado por Cram ya que a diferencia de este último autor acepta como confórmers reactivos del sustrato carbonílico las disposiciones O-eclipsadas del oxígeno con alguno de los enlaces del carbono quiral adyacente (6). Ha desarrollado un tratamiento semicuantitativo por consideración de dos tipos de interacciones estéricas específicas presentes en el EI y que se conservan parcialmente en el ET. Su tratamiento está basado en dos suposiciones:

a) El ET es muy parecido al EI (hibridación trigonal del carbono carbonílico) por no haberse producido apenas formación y ruptura de enlaces.

b) El grupo entrante ataca al carbono proquiral sólo por su costado menos impedido, es decir, por el lado donde se encuentra el grupo más pequeño del carbono quiral adyacente.

Por lo que se refiere al EI, Karabatsos considera, en principio, tres conformeros (V,VI,VII; Figura 5) por eclipsamiento del doble enlace carbonílico con cada uno de los enlaces del carbono quiral adyacente. Para ello se basa en datos experimentales (15) (espectroscopía de resonancia magnética nuclear y microondas) que indican que un compuesto carbonílico se presenta en su estado fundamental con el doble enlace C=O eclipsado con uno de los tres enlaces del carbono adyacente.

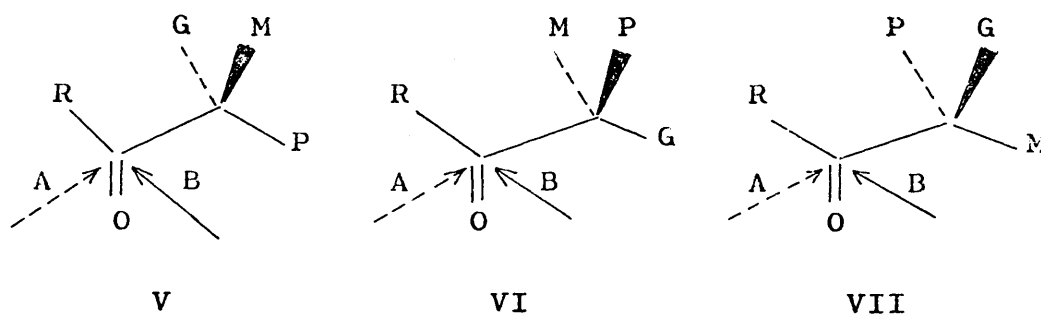


Figura 5.

Ahora bien, de los seis ET posibles conducentes a cada uno de los diastereómeros, A y B, únicamente consi

dera los dos con menor contenido energético, para lo cual, de acuerdo con su segunda premisa, postula que el grupo reactivo atacará al grupo carbonilo por su costado menos impedido, es decir, el diastereómero A procederá del conformero VII y el B del conformero VI, según se indica en la Figura 6, junto con los parámetros geométricos que dicho autor establece para definir el ET.

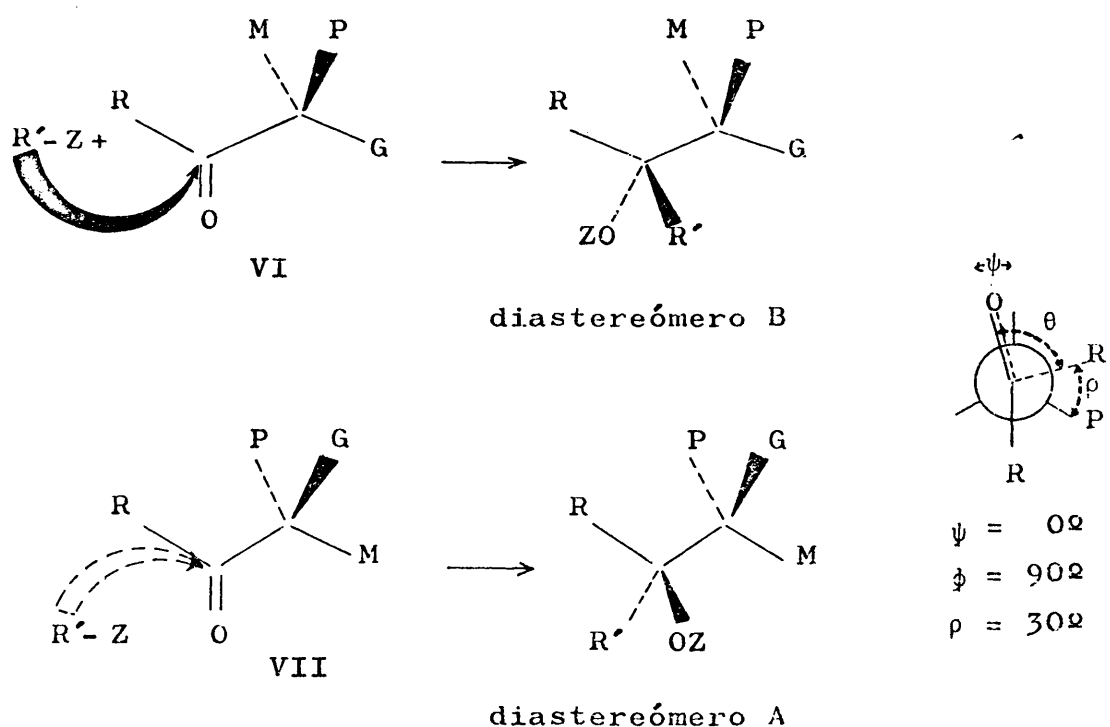


Figura 6.

Una vez establecidas las premisas anteriores, Karabatsos pasa a considerar en su tratamiento matemático las interacciones diferenciales presentes en cada uno de los ET que conducen a cada uno de los diastereómeros. Ta-

les interacciones se recogen en la Tabla 1.

TABLA 1

Interacciones diferenciales de los ET conducentes
a los diastereómeros A y B.

Diastereómero resultante	Interacción de eclipsamiento del oxígeno carbonílico	Interacciones sesgadas del grupo R	Interacciones del reactivo. atacante
A	$(=O \longleftrightarrow M)_e$	$(R \longleftrightarrow G)_s$	$(R' \longleftrightarrow M)_s$
B	$(=O \longleftrightarrow G)_e$	$(R \longleftrightarrow M)_s$	$(R' \longleftrightarrow G)_s$

La siguiente simplificación del tratamiento de Karabatsos se traduce en considerar, por desconocimiento de las interacciones del reactivo atacante, que $\left[(R - M)_s + (R' - G)_s \right] \cong \left[(R - G)_s + (R - M)_s \right]$, por lo que expresa el resultado estereoquímico de acuerdo con la ecuación /1/, expresión del principio de Curtin-Hammett (16)

$$-RT \ln \frac{N_A}{N_B} = G^{A*} - G^{B*} = (=O \longleftrightarrow M)_e - (=O \longleftrightarrow G)_e \quad /1/$$

donde N_A y N_B expresan las fracciones molares de los diastereómeros resultantes A y B, respectivamente; G^{A*} y G^{B*} , el contenido de energía libre de los ET que conducen a A y B,

respectivamente.

Como la diferencia $\left| (=0 - M)_e - (=0 - G)_e \right|$ se estima a partir de datos experimentales (15) para el compuesto carbonílico en su EI, de acuerdo con la premisa a), el cálculo de la estereoselectividad es inmediato.

Este modelo de Karabatsos presenta dos importantes limitaciones:

a) Considera únicamente dos ET significativos. Tal premisa puede no ser cierta ya que no se puede establecer "a priori" que las interacciones en las que están implicados los grupos R y R' presentes en VI y VII (Figura 6; recogidas en la Tabla 1) sean tan inferiores en los ET considerados respecto a las interacciones análogas en los ET restantes que permitan despreciar estos últimos.

b) La simplificación introducida en el tratamiento matemático al considerar que $\left| (R - M)_s + (R' - G)_s \right| = \left| (R - G)_s + (R' - M)_s \right|$ se traduce en que el modelo no justifica los cambios de estereoselectividad observados al cambiar bien el reactivo (4) (17) o bien el resto aquiral R unido al carbonílico (7).

2.4. Modelo de García-Martínez y Pérez-Ossorio.

El modelo enunciado por García-Martínez y Pérez-Ossorio(9a) es un refinamiento del modelo físico de Karabat

sos ya que elimina las limitaciones inherentes al trata-
 miento de este último. Así, los autores aceptan un ET en
 el que apenas se ha desarrollado la hibridación tetraé-
 drica del carbono proquiral y que definen con los paráme-
 tros geométricos que se indican en la figura 7.

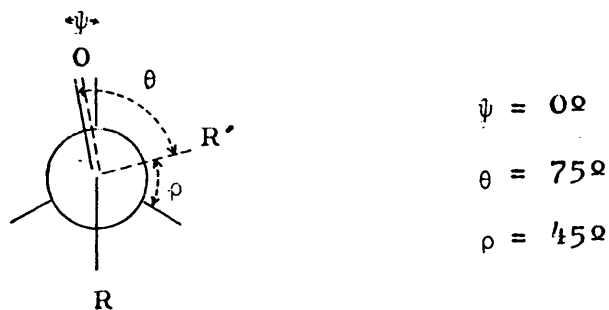


Figura 7.

En el tratamiento matemático subsiguiente los
 autores limitan a tres los ET competitivos, los cuales pro-
 vienen del ataque del reactivo por el costado menos impe-
 dido del sustrato carbonílico (Figura 8).

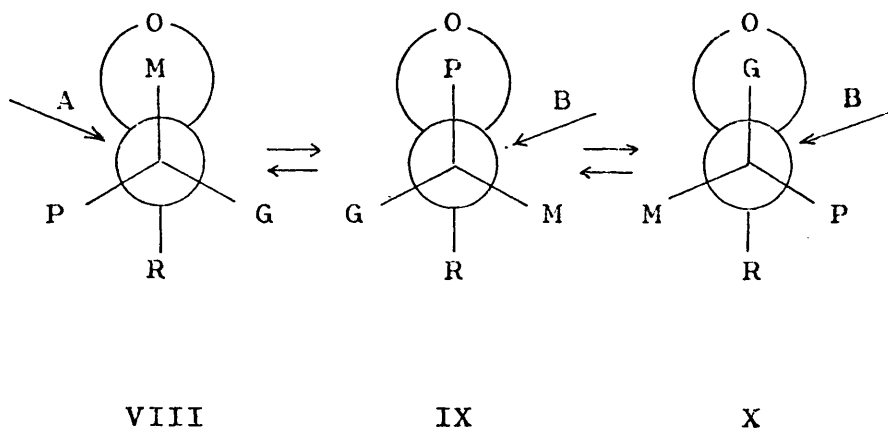


Figura 8.

La exclusión de los ET que provienen del ataque por el otro costado (no significados en la figura) es una simplificación razonada sobre la base de que las constantes específicas de velocidad por estos costados "relativamente más impedidos" son comparablemente menores que las correspondientes al ataque por el costado menos impedido. La base experimental en la que se afirma esta premisa es la alta estereoselectividad hallada en sustratos en los que por tener el centro quiral un grupo fácilmente coordinable con el reactivo puede aplicarse el modelo cíclico de Cram (14).

Por lo tanto, de acuerdo con este supuesto y con el que deriva de considerar que la relación de productos obtenidos es igual al cociente de las velocidades de formación de cada uno de los diastereómeros desde los conformeros de partida en rápida interconversión, llegan los autores a la expresión:

$$\frac{N_B}{N_A} = \frac{k_{IX}^B [IX] + k_X^B [X]}{k_{VIII}^A [VIII]} = \frac{k_{IX}^B [IX]}{k_{VIII}^A [VIII]} + \frac{k_X^B [X]}{k_{VIII}^A [VIII]} \quad /2/$$

y llamando G_{VIII} , G_{IX} y G_X a las energías libres conformacionales correspondientes resulta:

$$\frac{N_B}{N_A} = \frac{k_{IX}^B}{k_{VIII}^A} e^{(G_{VIII} - G_{IX})/RT} + \frac{k_X^B}{k_{VIII}^A} e^{(G_{VIII} - G_X)/RT}$$

Suponiendo que las correspondientes constantes específicas de velocidad son independientes de la naturaleza del grupo Z y, por tanto, que los cocientes que aparecen en la expresión /3/ son constantes siempre que lo sea la naturaleza de los grupos flanqueantes G, M y P, es posible, a partir de dos resultados experimentales donde se cumplan estas condiciones, deducir los correspondientes cocientes de constantes específicas, una vez que se conozcan las energías conformacionales del sustrato, y de ahí utilizar la ecuación en la predicción del resultado estereoquímico para un sustrato de la misma serie (con distinto grupo Z).

El empirismo de la ecuación /3/ es manifiesto pero su utilidad no está disminuida por este hecho, toda vez que permite explicar tanto la validez de la regla de Cram (9a y referencias citadas) en los casos en los que se cumple, así como las excepciones de la misma.

Según los datos de Karabatsos, la conformación más estable para el sustrato es la que mantiene el grupo M eclipsado con el doble enlace del grupo carbonilo (conformero (VIII; figura 8) y desde ella, de acuerdo con lo postulado por los autores, se obtiene el diastereómero A, el mismo que predice la regla de Cram. Las excepciones radican en las alteraciones de este esquema general, tanto en la variación de la estereoselectividad como su total incum

plimiento.

En todo caso, la utilidad de la ecuación /3/ radica en el hecho de su utilización para la predicción de la estereoselectividad a una temperatura determinada, conocido el resultado estereoquímico para el mismo sistema a otras temperaturas distintas ya que, introducida la expresión de Eyring para las constantes específicas de velocidad en la ecuación /3/, la misma se transforma en la ecuación /4/:

$$\frac{N_B}{N_A} = e^{\frac{(H_{VIII}^* - H_{IX}^*)}{RT}} + e^{\frac{(H_{VIII}^* - H_X^*)}{RT}} \quad /4/$$

previa consideración de $\Delta S^\ddagger = 0$.

Afortunadamente, se dispone de los datos de Felkin (7) acerca de la influencia de la temperatura en las series estudiadas por él los cuales han permitido comprobar a los autores (9b) la validez de la ecuación /4/ y, por lo tanto, la de la ecuación /3/ de la que se dedujo.

2.5. Modelo de Felkin.

El modelo enunciado por Felkin y col. (7) para interpretar los resultados estereoquímicos en las reacciones de adición nucleófilas de reactivos de Grignard e hidruros metálicos a compuestos carbonílicos, tanto acíclicos como cíclicos, está basado en las tres premisas que se

recogen seguidamente:

a) Los ET son parecidos al EI, es decir, están situados cerca del origen de la coordenada de reacción, con la consiguiente hibridación trigonal del carbono carbonílico, por no haberse producido apenas formación y ruptura de enlaces.

b) La tensión torsional (tensión Pitzer) debida a los enlaces parcialmente formados en los ET, representa una fracción sustancial de la interacción total entre los correspondientes enlaces en el EF, aún en el caso de que el grado de desarrollo de los enlaces en el ET sea pequeño.

Es decir, los autores dan gran importancia a la repulsión entre el enlace parcialmente formado $C(O) \dots R'$ y los dos enlaces del C_α que lo flanquean. Para justificar esta proposición suponen que al estar el enlace $C(O) \dots R'$ más próximo espacialmente a los enlaces del C_α de lo que estaría en el EF, la repulsión mutua puede ser bastante mayor de lo que cabría esperar en función de su baja densidad electrónica por estar parcialmente formado, situación que visualizan gráficamente formulando un ángulo de aproximación θ de 90° (Figura 9).



Figura 9.

Para minimizar las repulsiones citadas, admiten que el enlace parcialmente formado $C(O) \dots R'$ está en el plano bisetriz del ángulo formado por los dos enlaces flanqueantes del C_α , lo cual determina un ángulo diedro ρ de 60° (Figura 10).

Dado que mantienen simultáneamente un ángulo de aproximación θ de 90° , el enlace $C \overset{\cdot\cdot\cdot}{\text{---}} O$ ya no queda eclipsado con uno de los enlaces del C_α , sino que forma un ángulo ψ de 30° (Figura 10).

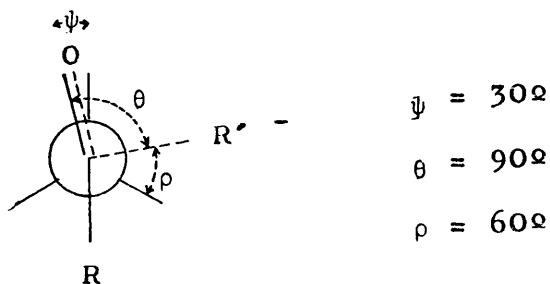


Figura 10.

De acuerdo con este modelo los seis ET a considerar, para el caso de una reacción de inducción asimétrica 1,2 del tipo que nos ocupa, son los indicados en la Figura 11.

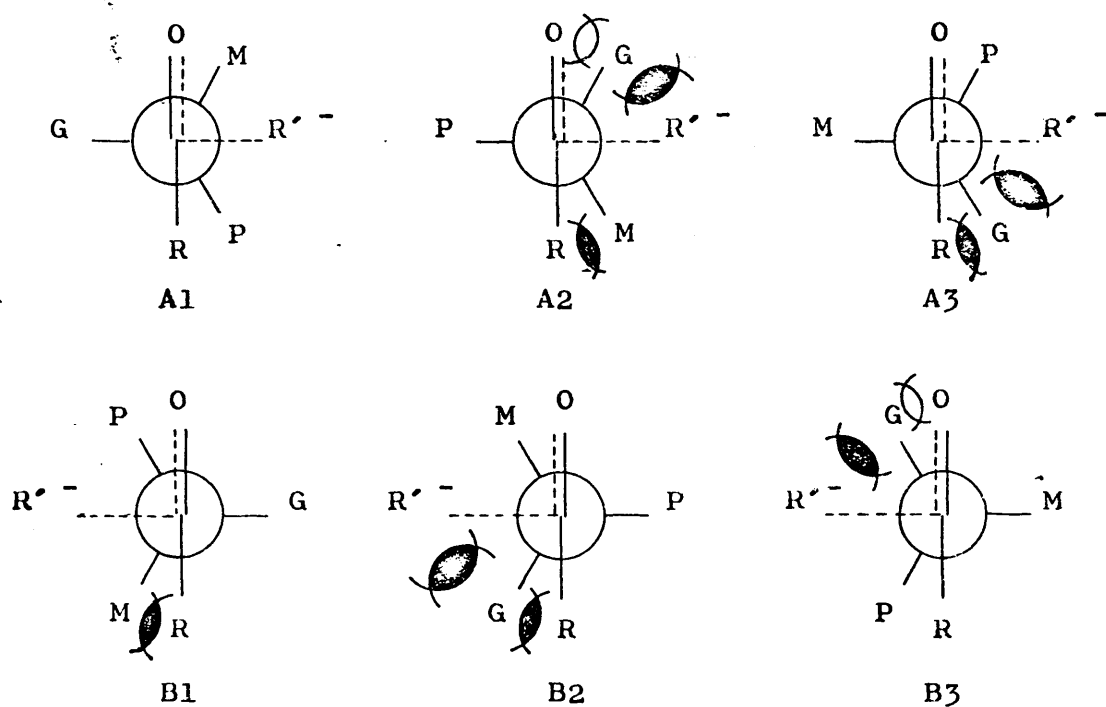


Figura 11.

c) Las interacciones estéricas debidas a la entidad nucleófila atacante, R'^- , y al grupo aquiral unido al carbono carbonílico, R, son más significativas que las inherentes al oxígeno carbonílico. De acuerdo con esta premisa, el ET preferido será A1", seguido de B1" y B3 (Figura 11) los tres ET restantes no son significativos por presentar más de una interacción sesgada del tipo $(R' - G)^s$, $(R - M)^s$, $(R - G)^s$.

Desde un punto de vista cualitativo, las diferencias mayores que presenta este tratamiento respecto al modelo de Karabatsos se traducen, en la práctica, en que considera sólo las interacciones del grupo acirral unido al carbono carbonílico y del reactivo atacante -y en menor grado las del oxígeno carbonílico- con los sustituyentes del carbono quiral, despreciando totalmente las interacciones debidas al eclipsamiento del oxígeno carbonílico que son, precisamente, las únicas que considera Karabatsos.

Por otro lado, el ET que propugnan los autores, de hecho, se parece más al producto final que al EI (ángulo $\psi = 30^\circ$) en contra de lo que afirman en su primera premisa.

2.6. Modelo de Fernández González y Pérez Ossorio.

El modelo propuesto por Fernández González y Pérez Ossorio (19) de aplicación general tanto para la inducción 1,2 como para la 1,3 se basa en las siguientes premisas:

a) Definen un ET de tipo trigonal, es decir, lo sitúan, a lo largo de la coordenada de reacción muy cerca del EI, por lo que suponen que en el ET el enlace $C=O$ se encontrará casi eclipsado con uno de los enlaces del carbono alfa. Esta situación la reflejan a través del parámetro geométrico - ángulo diedro formado por los planos definidos por

los enlaces $O=C-C$ y $C(O)-C-M$ (Figura 12) al que le asignan un entorno de valores comprendidos entre 0° y 15° , de acuerdo con la naturaleza del ET considerado.

b) Consideran en el ET tanto las interacciones diferenciales de los distintos eclipsamientos del oxígeno carbonílico con los sustituyentes del carbono α - evaluadas cuantitativamente por Karabatsos y no consideradas por Felkin- como las interacciones de la entidad nucleófila atacante, R'^- , con el resto aquiral R unido al carbono carbonílico - consideradas cualitativamente por Felkin mientras que para Karabatsos no son significativas -; asimismo, evalúan en los ET las interacciones estéricas de los sustituyentes del C_α con el reactivo nucleófilo atacante y con el grupo R .

Para minimizar simultáneamente las repulsiones del enlace incipiente $C \dots R'$ con los enlaces del carbono carbonílico y con los del carbono alfa asignan a los parámetros geométricos que definen el ET el entorno de valores que se indica en la figura 12.

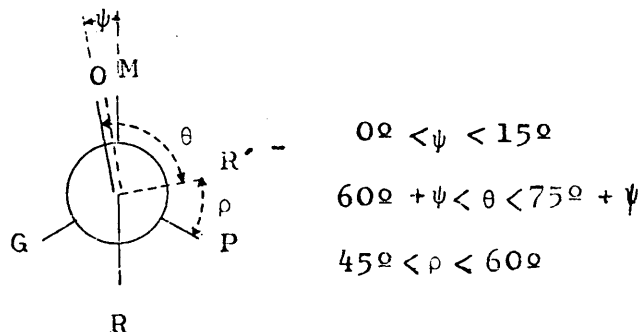


Figura 12.

El modelo que nos ocupa elimina las limitaciones de los tratamientos de Karabatsos y Felkin al considerar en el ET las interacciones del oxígeno carbonílico con los grupos del carbono α y las interacciones de los grupos R' y R ; además, consideran las interacciones del oxígeno carbonílico con los grupos del carbono α que le flanquean, debidas a la modificación de la posición del oxígeno carbonílico en el ET y que hasta ahora no habian sido consideradas en ninguno de los tratamientos teóricos anteriores.

2.6.1. Tratamiento matemático.

El tratamiento matemático empleado por Fernández González y Pérez Ossorio (19) para desarrollar cuantitativamente su modelo, válido para cualquier tipo de inducción asimétrica, está basado en la generalización que realizan del principio de Curtin-Hammett (ecuación /1/) a reacciones con 2.3^{n+1} ET (véase Figura 1), tratamiento que les permite deducir la ecuación que expresa lo que los autores denominan "principio de Curtin-Hammett generalizado" (ecuación /5/).

$$\frac{N_A}{N_B} = \frac{\sum_i e^{-G_i^{A^*}}}{\sum_i e^{-G_i^{B^*}/RT}} \quad /5/$$

El significado físico de los factores que intervienen en la expresión anterior es el siguiente: N_A y N_B representan las fracciones molares de los diastereómeros A y B productos de reacción; G_i^{A*} y G_i^{B*} son los contenidos de energía libre de los ET correspondientes a las transformaciones del conformero i-ésimo del sustrato en los diastereómeros A y B, respectivamente.

Desde el punto de vista de su aplicabilidad práctica es de destacar que todos los G_i^{A*} y G_i^{B*} no tienen por que ser niveles absolutos de energía libre sino, que, están calculados respecto a un mismo nivel de referencia, tomado como el contenido de energía libre de un hipotético ET en el que no estuvieran presentes ninguna de las interacciones de tipo estérico que inestabilizan diferencialmente los distintos ET reales.

La condición previa para la aplicabilidad del principio de Curtin-Hammett a las reacciones de adición nucleófila a compuestos carbonílicos se traduce en que las barreras de rotación en el compuesto carbonílico deben ser notablemente inferiores a la energía libre de activación de la reacción.

Esta situación se presenta en las reacciones de adición nucleófila de reactivos de Grignard e hidruros metálicos a sustratos carbonílicos para las que se han de -

terminado valores de la energía libre de activación comprendidos entre 8 y 15 Kcal/mol (20,21,22,23), mientras que las barreras para la rotación alrededor de un enlace $C(0)-C\alpha$ son del orden de 1,0-1,5 Kcal/mol (24) y alrededor del enlace $C\alpha-C\beta$ del orden de 3,5 Kcal/mol (25).

2.6.2. Método propuesto.

El método propuesto por Fernández González y Pérez Ossorio (19) para el estudio de las reacciones de adición nucleófila a sustratos carbonílicos quirales, y que seguiremos en nuestro trabajo, consta de las siguientes etapas:

- a) Definición de los $2.3^{(n+1)}$ estados de transición

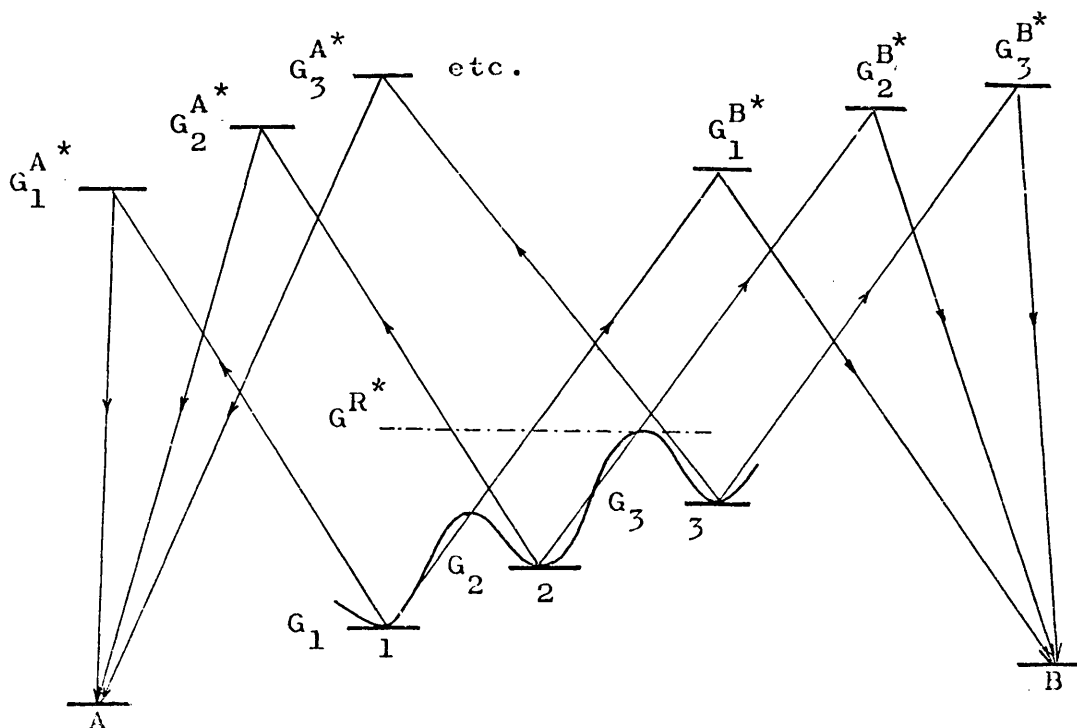


Figura 13.

que conducen a cualquiera de los productos diastereómeros.

b) Análisis de las interacciones estéricas inestabilizadoras presentes en cada uno de los ET definidos en la etapa a).

c) Evaluación del contenido energético de dichas interacciones y cálculo de los distintos niveles $G_i^{A^*}$ y $G_i^{B^*}$, respecto a un mismo nivel de referencia.

d) Aplicación del principio de Curtin-Hammett generalizado -ecuación /5/-.

3. Hipótesis mecanísticas postuladas en la presente memoria.

3.1. Mecanismo de la reducción de alquil-aril-cetonas quirales con hidruros metálicos.

Muy recientemente (26) nuestro grupo de trabajo ha publicado un método para la interpretación de la estereoselectividad en la reducción de alquil-aril-cetonas quirales con hidruros metálicos basado en las siguientes premisas.

1) Se admite que la reducción con tetrahidruroaluminato de litio es un proceso concertado que transcurre a través de un ET cíclico de cuatro centros con la participación de seis electrones.

2) La geometría de estos ET puede referirse a dos situaciones extremas "tipo trigonal" y "tipo tetraédrico"

entre las que se intercala un amplio espectro de posibilidades, en relación con el grado de sincronismo con el que puede transcurrir el proceso (figura 14).*

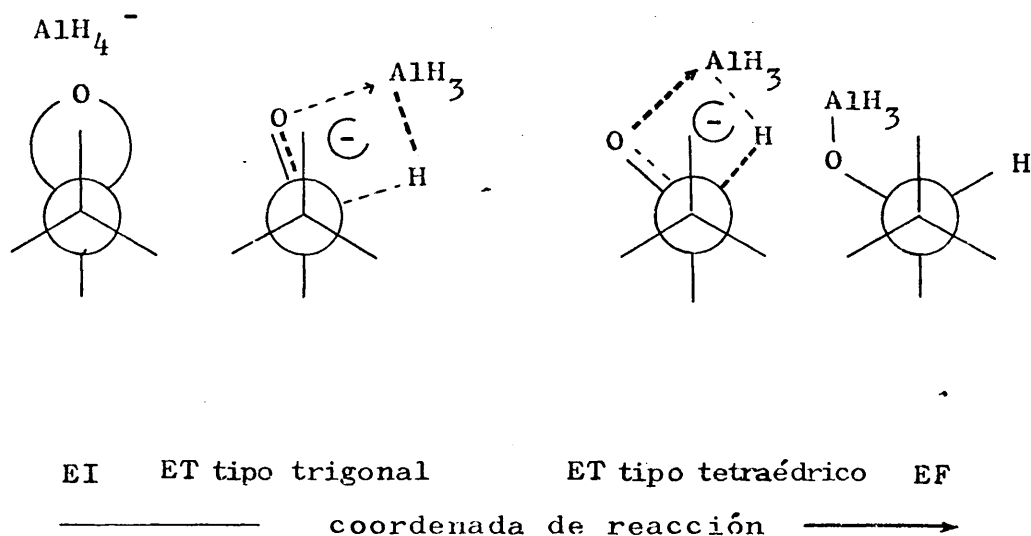


Figura 14.

Con estos postulados y la aplicación del método propuesto por Fernández González y Pérez Ossorio (19) (véase sección 2.7) fue calculada la estereoselectividad para la serie de reacciones que se especifican en la Tabla 2 con los resultados que se incluyen en la misma.

(*) Estas dos situaciones extremas aquí consideradas "ET tipo trigonal" y "ET tipo tetraédrico" corresponden a lo que en la bibliografía inglesa se denomina "reactant-like TS" y "product-like TS", respectivamente.

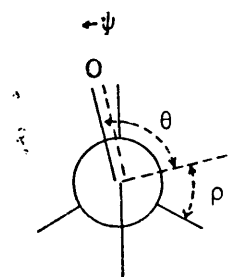
TABLA 2

Porcentaje de carbino ERITRO en la reducción de
 $R-C_6H_4-CO-CHR^1-CR^2R^3R^4$ con H_4AlLi ($Et_2O/35^\circ C$).

Nº	Naturaleza de la cetona					% ERITRO (calc.)		% ERITRO (exp.)	Referencia
	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	ET* tipo trigonal	ET* tipo tetraédrico		
1	H	Me	Me	Me	Me	97	74	100 [±] 3	(35)
2	H	Me	H	Me	Me	76	60	86 [±] 3	(9)
3	H	Me	H	H	Me	61	55	55 [±] 3	(35)
4	H	Me	H	H	Ph	67	49	47 [±] 3	(38)
5	p-Me	Me	H	H	Ph	67	49	47 [±] 3	(27)
6	m-Me	Me	H	H	Ph	67	49	47 [±] 3	(27)
7	O-Me	Me	H	H	Ph	66	48	45 [±] 3	(27)
8	H	H	H	Me	Ph	46	49	48,7 [±] 0.2	(13,19)
9	H	H	H	But	Ph	12	45	44,4 [±] 0.8	Esta tesis

La optimación de las variables introducidas en el cálculo se verificó por iteraciones sucesivas de valores de ensayo, tomados dentro de un intervalo coherente con la parametrización geométrica de los ET visualizada en

la Figura 15.



Tipo trigonal

$$0^\circ < \psi < 15^\circ$$

$$60^\circ + \psi < \theta < 75^\circ + \psi$$

$$45^\circ < \rho < 60^\circ$$

$$15^\circ < \psi < 60^\circ$$

Tipo tetraédico

$$30^\circ + \psi < \theta < 60^\circ + \psi$$

$$60^\circ < \rho < 90^\circ$$

Figura 15.

La forma en la que fueron relacionadas estas premisas geométricas con las estimaciones energéticas utilizadas en el cálculo han sido referidas en detalle por M. Quiroga y Pérez Ossorio (27) y volveremos sobre ellas en la aplicación del método a los casos objeto de nuestro estudio - ver sección 4 -.

A su vez, las bases que permitieron establecer las anteriores hipótesis fueron deducidas del estudio sistemático de la cinética y estereoquímica de la reducción de cetonas cíclicas con hidruros metálicos (28).

Del análisis bibliográfico de los factores que condicionan la estereoselectividad de estas reacciones, así como de los datos elaborados por nosotros en un traba-

jo que estamos desarrollando en la actualidad (29), hemos podido observar lo siguiente:

Para sustratos conformacionalmente homogéneos (4-terciobutilciclohexanonas, cetonas policíclicas, etc.) la estereoselectividad no depende de la naturaleza del disolvente cuando se lleva a cabo la reducción con tetrahidruroaluminato de litio en distintos éteres (dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano).

Por otra parte, si la reducción se efectúa con tetradeuteruroborato de sodio no se observa un efecto isotópico cinético acusado, cuando se reducen ciclohexanonas diferentemente sustituidas (30).

Estas dos observaciones nos llevan a concluir:

Si la capacidad solvatante del medio no influye en la estereoselectividad se deduce que en el ET el metal (en nuestro caso, el aluminio), debe estar muy coordinado, bien con el hidruro -ET próximo al EI; "tipo trigonal"- o bien con el oxígeno carbonílico -ET próximo al EF; "tipo tetraédrico" - .

Las dos alternativas anteriores pueden justificar el pequeño efecto isotópico observado (30). En efecto, un efecto isotópico acusado se correspondería con un ET en el que la labilidad del enlace metal ...H influyera deci-

37

sivamente en la cinética del proceso, es decir, la labilidad debería ser intermedia. Por lo tanto, dado que no se observa un efecto isotópico acusado la labilidad en el ET del enlace metal ...H debe ser extrema.

Una labilidad grande es congruente con una transferencia del hidruro casi total -ET "tipo tetraédrico"- mientras que si aquella es muy débil, la especie reactiva mantendrá el hidruro muy coordinado, que es lo característico de un ET "tipo trigonal".

Si bien hasta aquí nos hemos referido a dos posibilidades extremas mutuamente excluyentes, no cabe duda que si referimos ambas a un mecanismo concertado, el grado de sincronismo en la transferencia del hidruro y la coordinación del metal con el oxígeno carbonílico debe ser la causa íntima de que ambas aproximaciones geométricas -tipo trigonal y tipo tetraédrico- no se excluyan en cuanto a su aplicación al problema, sino que sirvan para delimitar el amplio entorno mecanístico al que hemos aludido al comienzo de esta discusión (Figura 14).

3.2. Mecanismo de la adición de organometálicos a compuestos carbonílicos quirales.

Para la adición de reactivos de Grignard a sustratos carbonílicos quirales, puede proponerse, en princi-

pio, un mecanismo equivalente al descrito en la sección 3.1, ya que ambos procesos son análogos desde un punto de vista formal. Ahora bien, el análisis sistemático de las variables que condicionan la estereoselectividad de estos procesos es aquí mucho más compleja, ya que la naturaleza de la especie reactiva en disolución depende de la naturaleza del halógeno, del resto orgánico y de la naturaleza del disolvente*, así como de los factores ambientales del sistema reaccionante, como son la concentración y la temperatura.

Cuando el sustrato carbonílico no presenta efectos polares en su centro quiral, la estereoquímica de la adición de organometálicos ha sido discutida según los distintos modelos que hemos recogido en la sección 2.

Por otra parte, la bibliografía referente al estudio mecanístico de estos procesos, en lo que concierne a la naturaleza de la especie reactiva, es sumamente confusa (31).

Las razones son obvias. El comportamiento de la

(*) Dado que los magnesianos en disolución se encuentran siempre coordinados estequiométricamente con moléculas del disolvente, la naturaleza de este resulta una propiedad de tipo estructural más que ambiental.

especie reactiva depende de numerosas variables que inciden en cual sea su auténtica naturaleza, para la cual caben todas las posibilidades que se relacionan en la figura 16.

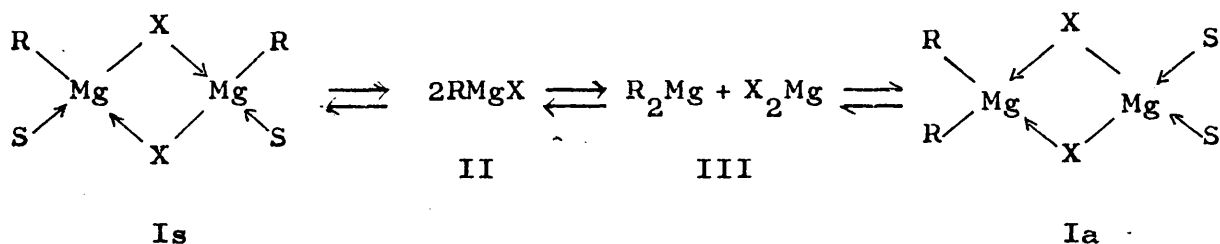


Figura 16.

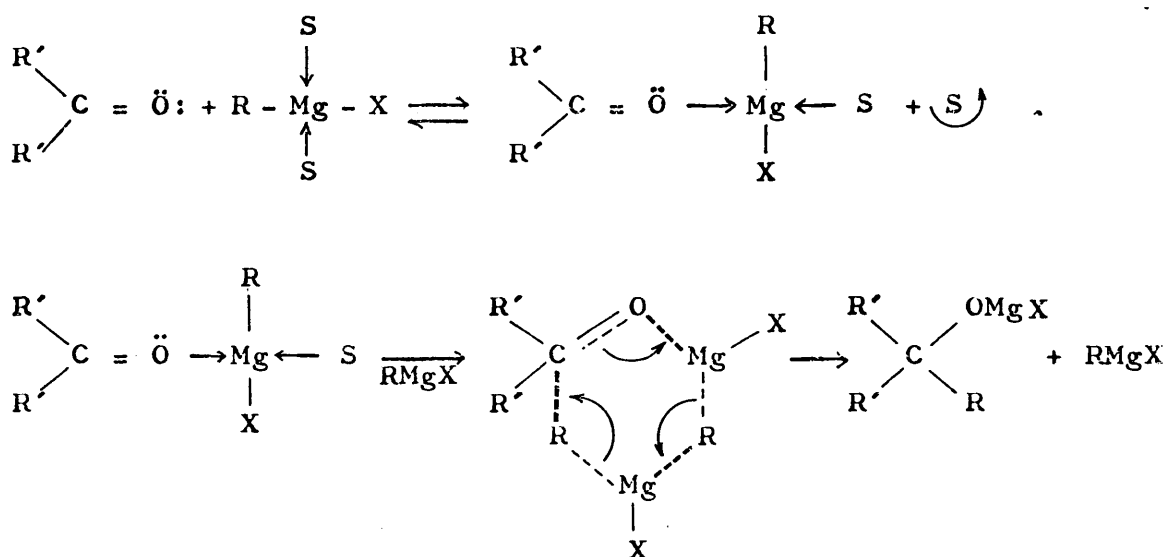
El cálculo del grado de asociación -peso molecular medio dividido por el peso fórmula (RMgX)- a diferentes concentraciones y en distintos disolventes permite concluir que el mismo aumenta, para un disolvente dado, al hacerlo la concentración del reactivo y al disminuir el tamaño del halógeno (32). Parece ser que también varía con la naturaleza del resto orgánico si bien de una manera mucho menos clara.

En tetrahidrofurano la naturaleza monómera del magnesiano está asegurada a concentraciones inferiores a 0.3 M., sin que el halógeno comprometa este índice de asociación unidad.

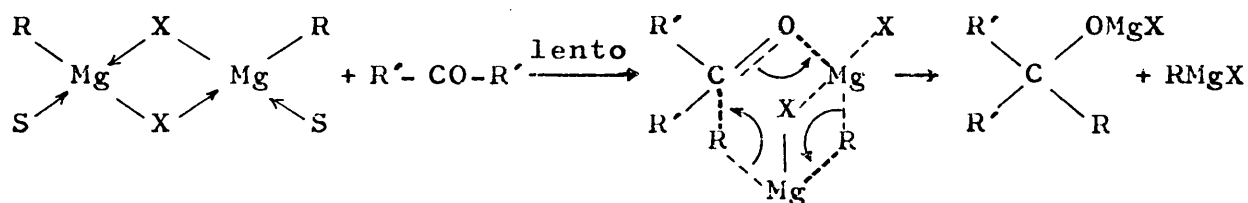
En éter dietílico, la tendencia a la asociación

En cuanto al mecanismo de la adición, Ashby y col. (32) admiten que la especie atacante es monómera cualquiera que sea su naturaleza en disolución, mientras que para Hamelin (33) se trata del ataque de la especie dímera tipo s ó tipo a preexistente. Uno y otro tipo de mecanismo se esquematizan a continuación.

a) Especie atacante monómera*(32) :



b) Especie atacante dímera simétrica :



(*) En el esquema que sigue y en otros posteriores ocasionalmente se ha evitado significar las moléculas de disolvente coordinadas por razones de mayor claridad de las figuras.

es mucho mayor y sólo puede asegurarse que la especie es monómera cuando se trabaja con compuestos yodados y a concentraciones inferiores a 0.3 M (32).

Por otra parte, cuando el índice de asociación es 2, o próximo a 2, son varias las posibilidades estructurales del dímero I (Figura 16), según corresponda a una asociación simétrica (I_s) o antisimétrica (I_a) (33).

En todo caso, los estudios por rayos X (34) han establecido estructuras tipo tetraedro distorsionado para los compuestos organomagnésicos, de acuerdo con el grado de solvatación de los mismos y el índice 4 de coordinación del magnesio.

La figura 17 pretende visualizar la estructura de un organomagnésico dímero solvatado con dos moléculas de disolvente.

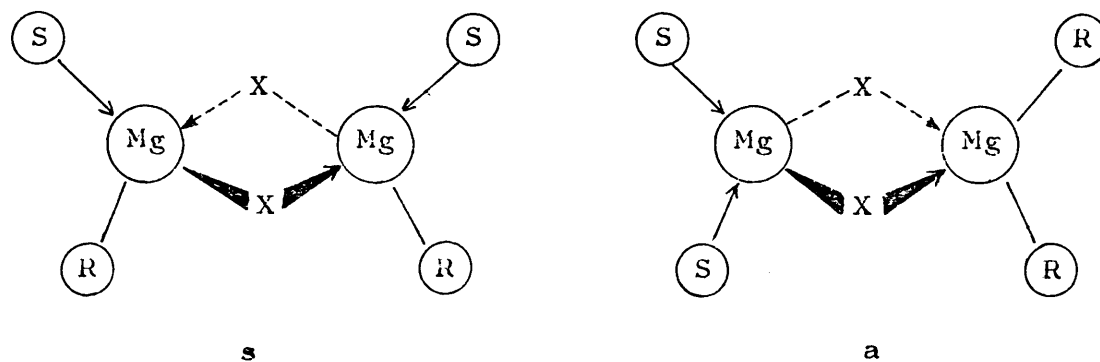
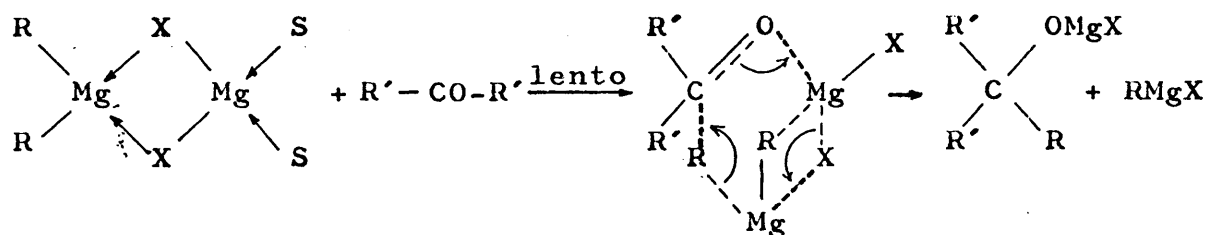


Figura 17.

c) Especie atacante dímera antisimétrica :



Nosotros hemos reflexionado sobre este problema que concierne a la discusión de nuestros resultados en cuanto a la síntesis del 1,3-difenil-4,4-dimetil-pentanol-1 a partir del 3-fenil-4,4-dimetil-pentanal y bromuro de fenilmagnesio en éter dietílico a 35°C.

Aunque un estudio químico físico sobre la naturaleza del organomagnésico en disolución quedaba fuera de nuestro alcance, las concentraciones utilizadas y la naturaleza del disolvente nos permiten admitir que la especie reactiva en solución es dímera. Siendo así el ET debe estar conformado según un pseudociclo de seis eslabones tal como sugiere Hamelin (33) y destacan Pérez Ossorio y Plumet Ortega (35) (Figura 18).

La transferencia electrónica se verifica pericíclicamente a través de una conformación bote o silla, en función del compromiso estérico de R y S en el ET formulado.

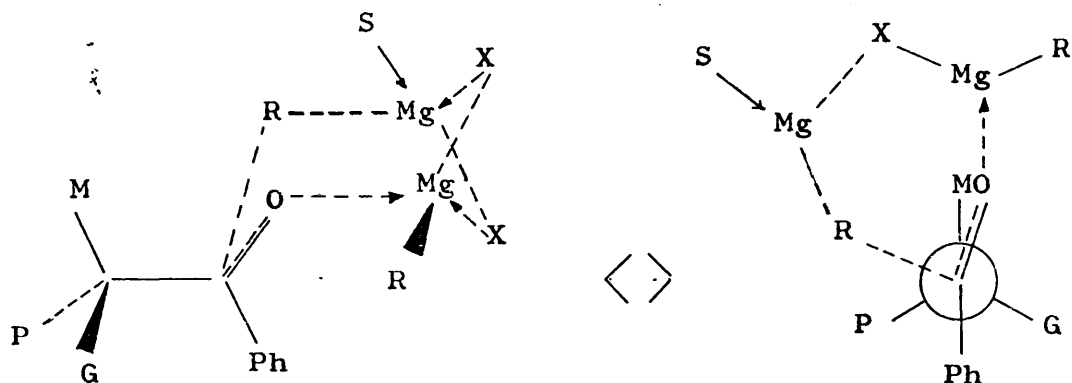


Figura 18.

Este ET debe ser trigonal dado que la asociación del magnesio en la especie dímica dificulta su coordinación con el oxígeno carbonílico por lo que el enlace O - Mg estará poco desarrollado en el ET y este deberá ser esencialmente parecido al EI. La hibridación casi trigonal del carbono carbonílico compromete el ET en función de las interacciones presentes en el EI.

Sin embargo, en el supuesto de que la especie atacante sea monómera, y de acuerdo con el mecanismo propuesto por Ashby (32), pensamos que en la primera etapa de la reacción la coordinación del magnesio con el oxígeno carbonílico se producirá en mayor medida que en el caso de que la especie atacante sea dímica dada la mayor asociación

ción inicial del magnesio en esta última, por lo que el enlace O - Mg estará bastante desarrollado en el ET y este será análogo al EF. La hibridación casi tetraédrica del carbono carbonílico compromete el ET en función de las interacciones presentes en el EF más que las correspondientes al EI (Figura 19).

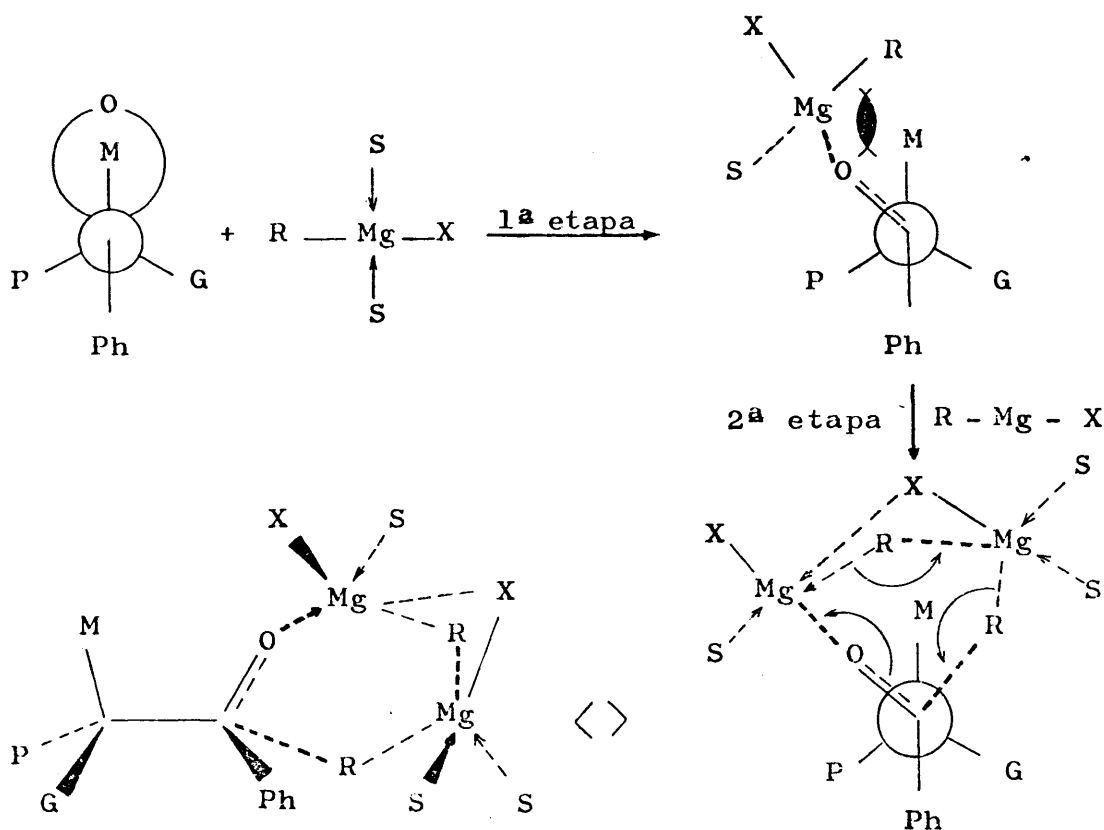


Figura 19.

Con estas premisas diferenciales hemos analizado la estereoquímica de los procesos a cuyo estudio corresponde la presente memoria (sección 4 y 5) y de otros realizados en nuestro grupo de trabajo, utilizando la generaliza-

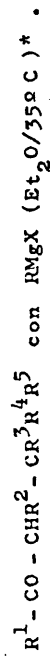
ción del principio de Curtin-Hammett y el método propuesto por Fernández González y Pérez Ossorio (19) (en la sección 5 se describe con detalle la evaluación de las energías de interacción de origen estérico presentes en los ET respectivos).

Los resultados encontrados son satisfactorios, como se muestra en la Tabla 3 para el modelo de tipo trigonal que es acorde con nuestro razonamiento anterior y con las condiciones de concentración y naturaleza del disolvente utilizados.

En el caso nº 5 de dicha Tabla, en el que la especie reactiva es un derivado yodado el modelo tetraédrico conduce a un resultado satisfactorio y no así el trigonal lo que, según nuestros postulados, indica que la especie reactiva es monómera en consonancia con la naturaleza del halógeno.

TABLA 3

Porcentaje de carbinol ERITRO en la condensación de



Nº	Naturaleza del compuesto carbonílico					Concentración (moles/litro)	% ERITRO (calc.)		% ERITRO (exp.)	Referencia
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵		ET* tipo trigonal	ET* tipo tetraédrico		
1	H	Me	H	H	Me	PhMgBr	46 [±] 1	57 [±] 1	40 [±] 3	(35)
2	H	Me	H	Me	Me	PhMgBr	37 [±] 1	55 [±] 1	30 [±] 3	(9a)
3	H	H	H	Me	Ph	PhMgBr	48 [±] 1	16 [±] 1	48,9 [±] 0,2	(19)
4	H	H	H	Dut	Ph	PhMgBr	30 [±] 5	45 [±] 11	24,1 [±] 0,8	Esta tesis
5	Ph	Ph	H	H	H	MeMgI	40 [±] 3	77 [±] 5	69 [±] 3	(9a)
6	Me	Ph	H	H	H	PhMgBr	69 [±] 3	71 [±] 5	71 [±] 3	(9a)

(*) El campo de variación de resultados ha sido calculado modificando simultáneamente las cuatro variables menos seguras en cada caso.

La escasa fiabilidad de otros resultados bibliográficos en lo que concierne a la valoración de los carbinoles y su asignación ha resuelto que no verificáramos su análisis.

4. PREDICCIÓN DE LA INDUCCIÓN ASIMÉTRICA EN LA REDUCCIÓN DE LA 1,3-DIFENIL-4,4-DIMETIL-PENTANONA-1 CON TETRAHI
DRUROALUMINATO DE LITIO.

4.1. Definición de los estados de transición.

Dado que se trata de un sustrato carbonílico con un centro quiral en posición β tenemos que considerar 18 ET. Para ello representaremos las nueve conformaciones del sustrato carbonílico de partida y simbolizaremos los ET según el costado por el que se produzca el ataque, teniendo "in mente" las modificaciones que se producen en la geometría del sistema al pasar desde el EI a cada uno de los tipos extremos de ET considerados.

En la figura 20 hemos indicado las tres conformaciones más estables -A,B,C- que resultan del giro del sistema rotacional C1-C2.

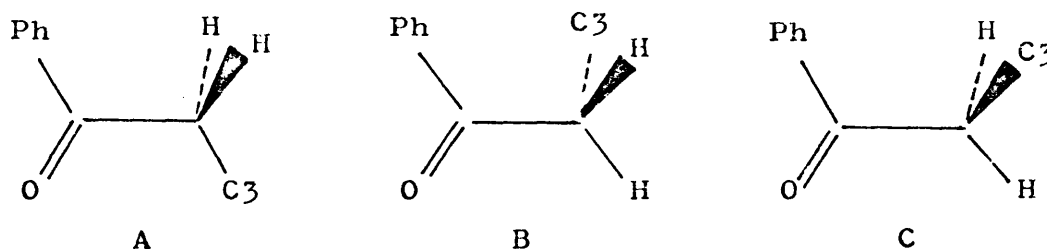


Figura 20.

En la figura 21 hemos representado las conformaciones alternadas que resultan por giro del sistema rotacional C2-C3, -a,b,c-, para una configuración absoluta S del carbono quiral (en la representación hemos omitido, para mayor claridad, el tercer grupo metilo del terbutilo).

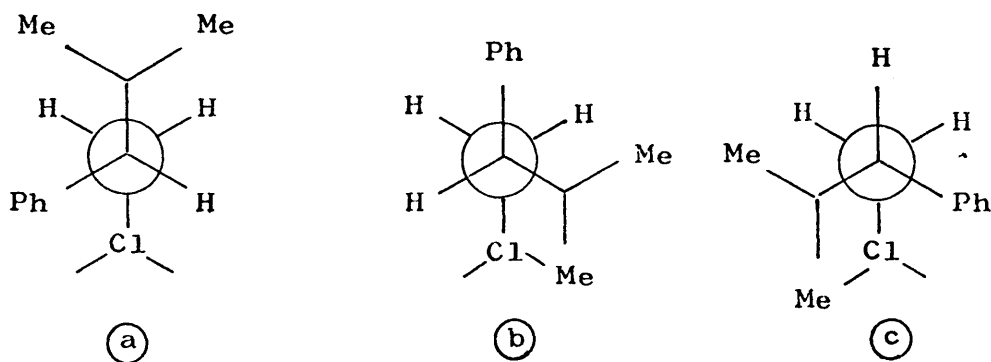


Figura 21.

En la figura 22* hemos representado las nueve conformaciones que resultan al considerar simultáneamente los posibles giros de los sistemas rotacionales C1-C2 y C2-C3. Asimismo, hemos simbolizado por E y T los dos modos de ataque que puede efectuar el reactivo para originar los diastereómeros ERITRO y TREO, respectivamente. Finalmente, hemos simbolizado por "H" la especie nucleófila en transferencia desde el metal hasta el grupo carbonilo.

(*) Para mayor claridad, hemos utilizado simultáneamente las perspectivas de Newman y caballete, por lo que los planos de proyección de ambas son distintos, aunque nosotros hemos utilizado como único plano de proyección, el plano del papel.

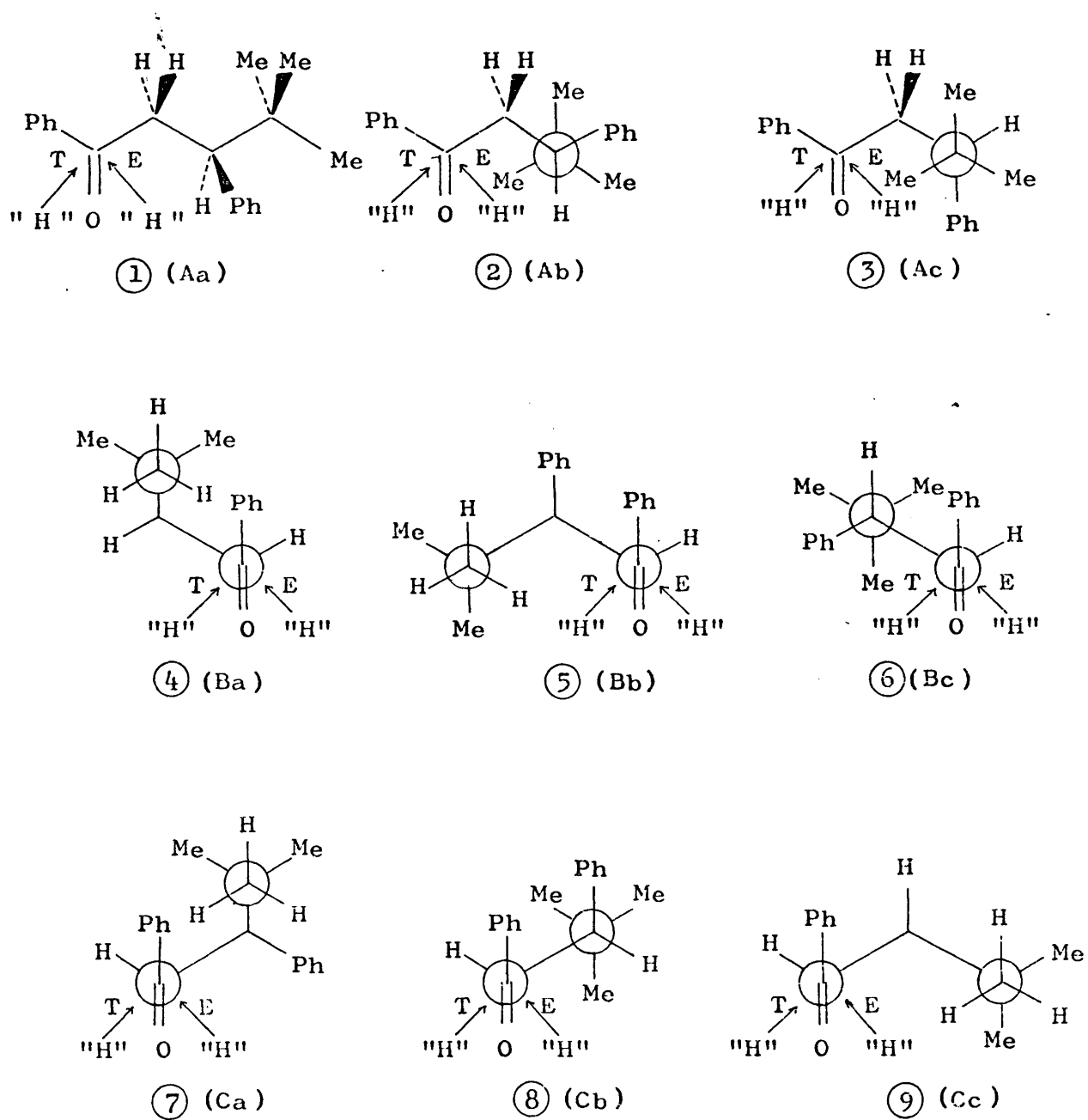


Figura 22.

4.1.1. Definición y evaluación de las interacciones estéricas que inestabilizan los estados de transición.

Cabe clasificar en dos grupos, claramente diferenciados, las interacciones estéricas que inestabilizan los ET; cada grupo comprende, a su vez, dos clases de interacciones estéricas con sentido físico análogo.

En el primer grupo se consideran las interacciones preexistentes en el confórmero de partida del sustrato carbonílico y que, a su vez, se pueden clasificar en dos clases :

- a) Interacciones que se presentan tanto en el EI como en el EF.
- b) Interacciones debidas al eclipsamiento del oxígeno carbonílico (máximas en el EI y nulas en el EF).

En el segundo grupo se consideran las interacciones de nueva formación, ausentes en el EI y máximas en el EF, y que, a su vez, se pueden clasificar en dos clases :

- c) Interacciones estéricas debidas a la aproximación de la entidad nucleófila atacante.
- d) Interacciones debidas a la modificación de la posición y naturaleza del oxígeno carbonílico.

4.1.2. Interacciones preexistentes en el confórmero de partida del sustrato carbonílico.

4.1.2.1. Interacciones que se presentan tanto en el EI como en el EF.

Estas interacciones son del tipo 1,3-paralelas debidas a las repulsiones estéricas entre el grupo fenilo unido al C1 y los sustituyentes del C3 (presentes en los ET procedentes de los confórmeros 4 a 9) o del tipo 1,2-sesgadas del grupo terbutilo unido al C3 y los sustituyentes del C2.

Por lo que respecta a las interacciones 1,3-paralelas del fenilo unido al carbono carbonílico, y dado que la orientación y distancia del mismo respecto a los átomos o grupos con los que interacciona es idéntica tanto en el sustrato carbonílico de partida como en el producto de reacción, hemos supuesto que la magnitud energética de tales interacciones en el ET es idéntica a la que se presenta en el EI o en el EF.

Para los cálculos es preciso utilizar las siguientes interacciones modelo*:

(*) Las interacciones 1,2-sesgadas ($\text{Bu}^t - \text{X}$) son equivalentes a las interacciones 1,3-paralelas ($\text{Me} - \text{X}$), según se indica en la Parte II sección 2.4. Para los valores numéricos véase la sección de dicha parte.

$$(\text{Me} - \text{H})_{1,3\text{-par.}} = 0.85 \text{ Kcal/mol}$$

$$(\text{Ph} - \text{H})_{1,3\text{-par.}} = 1.50 \quad "$$

$$(\text{Ph} - \text{Ph})_{1,3\text{-par.}} \geq 5.20 \quad "$$

$$(\text{Ph} - \text{Bu}^t)_{1,3\text{-par.}} \geq 7.4 \quad "$$

Las interacciones 1,2-sesgadas del grupo terbutilo con los hidrógenos metilénicos están presentes, bien que en distinto número, en los ET procedentes de todos los confórmeros del sustrato (Figura 22), mientras que la interacción 1,2-sesgada entre el grupo terbutilo y el Cl es tá presente en los ET procedentes de los confórmeros del sustrato en los que los grupos que nos ocupan se encuentran en una disposición sinclinal (confórmeros b y c; Figura 21).

En la Parte II, sección 2.4, tuvimos necesidad de hacer una estimación del valor de dicha interacción para el compuesto hidroxílico, valor que cabe asignar con suficiente aproximación para el EF de la reacción (alcóxido). Mediante el procedimiento que describimos seguidamente, hicimos una estimación de la que cabe asignarle en el compuesto carbonílico (EI), resultando un valor notablemente inferior al del EF. Pensamos que, independientemente de la mayor o menor precisión que tengan tales resultados numéricos, el hecho puede corresponderse muy bien con la idea física del aumento de las repulsiones estéricas del Cl al

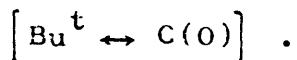
pasar de un estado sp^2 a uno sp^3 .

Respecto al valor que dicha interacción pudiera tener en el ET se adoptó la norma de considerarlo intermedio entre los valores inicial y final, según una relación lineal con el grado de progreso de la reacción del tipo :

$$V_{ET} = V_{EI} + z(V_{EF} - V_{EI}) \quad /6/$$

en donde V se refiere al valor de la interacción en el estado indicado por el subíndice, y z guarda relación con la coordenada de reacción (z , próximo a 0 para un ET tipo trigonal, y z próximo a 1 para un ET tipo tetraédrico; véase sección 4.1.3.2. En cualquier caso la precisión con que se conozca esta interacción no parece influir significativamente en cuanto a los cálculos predictivos de la estereoselectividad; así el efecto que se origina de introducirla con el valor estimado para el EI o para el EF es nulo en la reacción que nos ocupa (en la reacción de condensación del magnesiano la proporción del diastereómero predominante varía en un 2%).

4.1.2.1.1. Estimación de la interacción 1,2-sesgada



La interacción 1,2-sesgada $[Bu^t \leftrightarrow C(O)]$ es equivalente a la interacción 1,3-paralela $[Me \leftrightarrow C(O)]$ (Figura 23).



Figura 23.

Hemos considerado que el origen físico de la interacción 1,3-paralela $[\text{Me} - \text{C}(\text{O})]$ reside en la repulsión de no enlace entre los pares electrónicos correspondientes a los enlaces $\text{C}2(\text{sp}^3) - \text{Cl}(\text{sp}^2)$ y $\text{C}4 - \text{Me}$. La estimación de la energía de dicha interacción se ha realizado indirectamente debido a que el único dato experimental existente de energías libres conformacionales de restos acilo se refiere al grupo acetilo, $\Delta G_{\text{COCH}_3}^0 = 1.17 \pm 0.01$ Kcal/mol (36). Este valor, de acuerdo con su determinación experimental expresa la variación de energía libre para el cambio $e \rightarrow a$ (Figura 24).

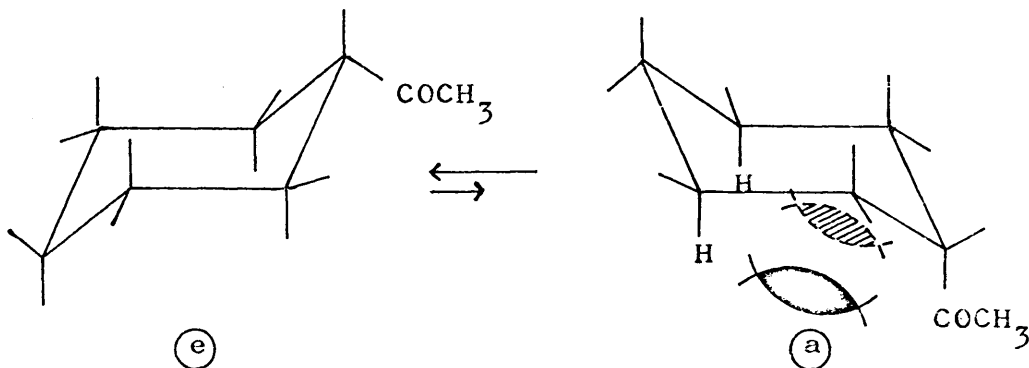


Figura 24.

En la figura 25 hemos indicado las tres disposiciones 0-eclipsadas del grupo carbonilo para las dos conformaciones de silla e y a (Figura 24)

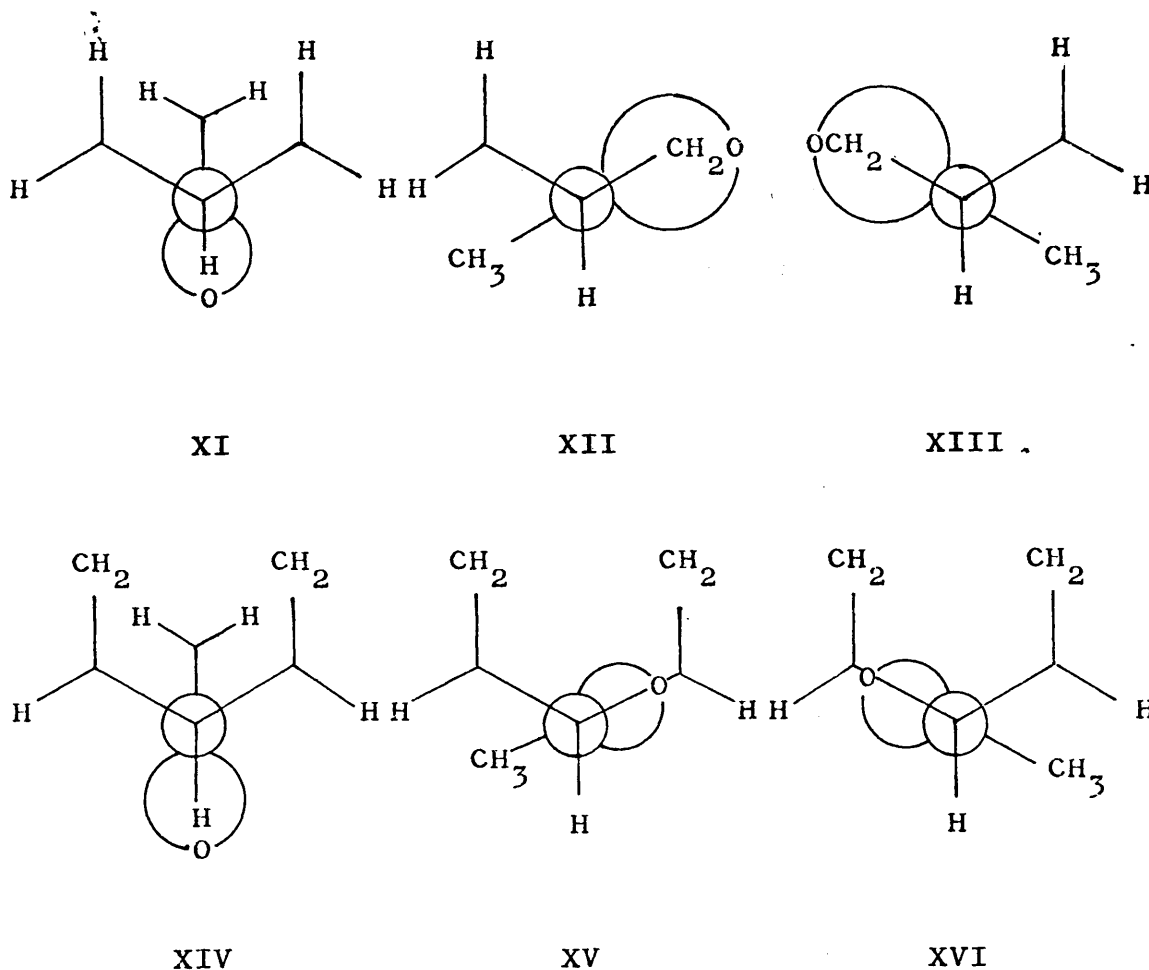


Figura 25.

En las Tablas 4 y 5 hemos indicado las interacciones estéricas presentes en las conformaciones 0-eclipsadas, para cada una de las conformaciones de silla e y a, de acuerdo con las premisas de trabajo.

TABLA 4

Interacciones estéricas presentes en los distintos
conformeros 0-eclipsados con el sustituyente ecua-
torial. (Figura 25)

Confórmero	Interacciones estéricas presentes
XI	$(=O-H)^e + 2(Me-H)_{1,3\text{-paralela}}$
XII	$(=O-CH_2)^e_{H,H} + (Me-H)_{1,3\text{-paralela}}$
XIII	$(=O-CH_2)^e_{H,H} + (Me-H)_{1,3\text{-paralela}}$

TABLA 5

Interacciones estéricas presentes en los distintos
conformeros 0-eclipsados con el sustituyente axial
(Figura 25)

Confórmero	Interacciones estéricas presentes
XIV	$(=O-H)^e + 2y + 2(Me-CH_2)_{1,3\text{-paralela}}$
XV	$(=O-CH_2)^e_{H,CH_2} + 2y + (Me-H)_{1,3\text{-paralela}}$
XVI	$(=O-CH_2)^e_{H,CH_2} + 2y + (Me-H)_{1,3\text{-paralela}}$

Para mayor sencillez hemos representado en la Tabla 5 por γ el valor de la energía debida a la repulsión de no enlace entre los pares electrónicos correspondientes a los enlaces ($C_{sp^3} - C_{sp^2}$) y ($C_{sp^3} - H$), origen físico de la interacción $[H \leftrightarrow C(O)]_{1,3\text{-paralela}}$.

El contenido energético relativo de las interacciones procedentes de los distintos eclipsamientos del oxígeno carbonílico se puede evaluar a partir de los datos experimentales aportados por Karabatsos (15a) del estudio de las preferencias conformacionales en acetaldehídos sustituidos.

$$\left[(=O \leftrightarrow H)^e - (=O \leftrightarrow CH_2)^e_{H,H} \right] = 0.80 \text{ kcal/mol}$$

La interacción $(=O - CH_2)^e_{H,CH_2}$ la hemos asimilado a una repulsión estérica $(=O - CH_2)^e_{H,Me}$, considerando el grupo metileno del anillo como un grupo metilo, ya que los datos experimentales de Karabatsos (15), acerca de las diferencias de energía libre de distintas disposiciones de eclipsamiento del oxígeno carbonílico no son referibles directamente a un grupo metileno.

$$\left[(=O - CH_2)^e_{H,H} - (=O - CH_2)^e_{H,Me} \right] = 0.40 \text{ kcal/mol}$$

La interacción $(Me - CH_2)^e_{1,3\text{-paralela}}$ la hemos asimilado a una repulsión estérica $(Me - Me)_{1,3\text{-paralela}}$.

Las interacciones (Me - Me)_{1,3-paralela} y (Me - H)_{1,3-paralela} se discuten en la Parte II, sección 2.4 de esta memoria; sus contenidos energéticos son:

$$\begin{aligned}(\text{Me} - \text{Me})_{1,3\text{-paralela}} &= 3.7 \text{ kcal/mol} \\(\text{Me} - \text{H})_{1,3\text{-paralela}} &= 0.85 \text{ "}\end{aligned}$$

En la Tabla 6 hemos indicado el contenido energético de energía libre de los seis conformeros 0-eclipsados.

TABLA 6

Energía libre de los conformeros 0-eclipsados que se indican en la Figura 30.

Conformero	Energía libre conformacional (kcal/mol)
XI	2,50
XII	0,85
XIII	0,85
XIV	8,2 + 2Y
XV	1,25 + 2Y
XVI	1,25 + 2Y

En la Tabla 7 hemos reseñado las poblaciones conformacionales expresadas como fracciones molares, de ca

da uno de los confórmeros, calculadas de acuerdo con la sistemática indicada en la Parte II, sección 2.5 de la presente memoria. Para realizar el cálculo de las poblaciones conformacionales no es necesario el conocimiento previo del contenido de energía libre de la interacción

$\left[(C_{sp^3} - C_{sp^2}) \leftrightarrow H \right]_{1,3\text{-par.}}$ ya que participa en la misma cuantía en el contenido de energía libre de los confórmeros XIV, XV y XVI.

TABLA 7

Poblaciones calculadas para los confórmero 0-eclipsados que se indican en la Figura 30.

Poblaciones conformacionales	N _{XI}	N _{XII}	N _{XIII}	N _{XIV}	N _{XV}	N _{XVI}
Valores calculados	0,02	0,49	0,49	0,00	0,50	0,50

La diferencia entre las energías libres de una y otra conformación de silla, conocida experimentalmente, está constituida por la suma algebraica de la diferencia entre sus energías libres conformacionales, G_c^0 , y de la diferencia correspondiente a sus distintas entropías de mezcla, S_M^0 , según se expresa en la ecuación /7/.

$$(G_a^0 - G_e^0) = (G_{ca}^0 - G_{ce}^0) - T(S_{Ma}^0 - S_{Me}^0) \quad /7/$$

A su vez, la energía libre conformacional de cada distribución de silla viene dada por la ecuación /8/.

$$G_c^o = \sum_i N_i G_{ci}^o \quad /8/$$

y la entropía de mezcla, por la expresión /9/.

$$S_M^o = - R \sum_i N_i \ln N_i \quad /9/$$

Sustituyendo en las ecuaciones /8/ y /9/ los datos de las Tablas 6 y 7 , referidos a 25°C, resulta :

$$G_{ca}^o = 1,25 + 2Y \quad \text{kcal/mol}$$

$$G_{ce}^o = 0.90 \quad "$$

$$S_{Ma}^o = 1,37 \cdot 10^{-3} \quad \text{kcal/mol.}^{\circ}\text{K}$$

$$S_{Me}^o = 1.60 \cdot 10^{-3} \quad "$$

Teniendo en cuenta que $(G_a^o - G_e^o) = 1.17 \text{ kcal/mol}$ se deduce que :

$$Y \equiv (C_{sp^3} - C_{sp^2}) \leftrightarrow H)_{1,3}^e = 0.40 \text{ kcal/mol}$$

Por lo tanto, si consideramos que el contenido energético de una interacción $(X - H)_{1,3}$ -paralela corresponde a la mitad de la energía libre conformacional ΔG_X^o ,

Parte II sección 2.3, podemos asimilar el resultado anterior a la energía libre conformacional.

$$\Delta G_{C(O)}^0 = 0.80 \text{ kcal/mol}$$

Si consideramos la regla empírica $(X-Y)_{1,3\text{-paralela}} \geq 0.87(\Delta G_X^0 + \Delta G_Y^0)$, propuesta por Fernández González y Pérez Ossorio (18), podemos estimar, teniendo en cuenta el valor de la energía libre conformacional del grupo metilo, $\Delta G_{CH_3}^0 = 1.70 \text{ kcal/mol}$, un valor mínimo para la interacción $(C(O) - Me)_{1,3\text{-paralela}}$ como:

$$(C(O) - Me) \geq 2.2 \text{ kcal/mol}$$

El valor de esta interacción para el compuesto hidroxílico, asimilable al EF, es de 3.7 kcal/mol (Parte II, sección 2.3). Introduciendo estos valores en la ecuación /6/, queda :

$$V_{ET} \geq 2.2 + z(3.7 - 2.2) \geq 2.2 + 1.5 \cdot z \quad (\text{kcal/mol})$$

Para z se han considerado, en principio, los valores 0,05 para el ET tipo trigonal y 0,90 para el ET tipo tetraédrico, con lo que se llega a los resultados recogidos en la Tabla 8.

TABLA 8

Tipo de ET	Valor numérico de \underline{Z}	(C(O) - Me) kcal/mol
trigbñal	0,05	2,3
tetraédrico	0,90	3,6

4.1.2.2. Interacciones debidas al eclipsamiento del oxígeno carbonílico.

Podemos clasificar estas interacciones en dos tipos fundamentales, según que el oxígeno carbonílico esté eclipsado con el átomo de carbono C3, ($=O - C3$)^e, (con fórmeros ①, ②, ③; Figura 22) o con alguno de los átomos de hidrógeno del grupo metileno, ($=O - H$)^e (confórmeros ④ a ⑨; Figura 22). Su contribución al contenido de energía libre total del ET respectivo, se estima a partir del valor que presenta en el EI multiplicado por un factor de corrección w , que tiene en cuenta la diferencia geométrica entre el EI y el ET, y guarda relación con el progreso de la reacción. Para la aproximación trigonal, debido a que dicha diferencia es pequeña, le hemos atribuido un valor de 0.95, mientras que para la aproximación tetraédrica, debido a que la geometría del ET se parece mucho más al EF que al EI y las interacciones que nos ocupan son nulas en el EF, le hemos atribuido un valor de 0.1.

Los valores de estas interacciones los hemos es
timado aplicando la ecuación de Hill (37), y hemos deduci
do los parámetros necesarios para el cálculo midiéndolos
en modelos moleculares del tipo Dreiding.

TABLA 9

ET	Factor de corrección \underline{w}	Valores estimados (kcal/mol)
trigonal	0.95	$(=O - H)^e - (=O - C3)^e_{H, Ph} = 0.35$ $(=O - C3)^e_{H, But} - (=O - C3)^e_{H, Ph} = 0.90$
tetraédrico	0.1	$(=O - C3)^e_{Ph, But} - (=O - C3)^e_{H, Ph} = 1.0$

4.1.3. Interacciones de nueva formación.

4.1.3.1. Interacciones debidas a la aproximación de la entidad nucleófila atacante.

La entidad nucleófila atacante, "H", presentará
distintos requerimientos estéricos según el desarrollo del
ET a lo largo de la coordenada de reacción.

De acuerdo con el mecanismo aceptado por noso -
tros para este tipo de reducciones -sección 3.1- los re-
querimientos estéricos de la especie hidruro atacante se-

rán mayores para el ET de tipo trigonal que para el ET de tipo tetraédrico. Si hemos aceptado un sincronismo para la coordinación del aluminio y la transferencia del hidruro parece lógico concluir que para una coordinación poco desarrollada -ET de tipo trigonal- el volumen estérico efectivo de la especie hidruro atacante es mayor que para un grado de coordinación mucho más avanzado -ET de tipo tetraédrico-. Esto es así por lo siguiente :

En el ET de tipo trigonal, debido a la escasa coordinación del átomo metálico con el oxígeno carbonílico, el enlace H-Al conserva, prácticamente, la misma entidad que en el tetrahidruroaluminato reactivo por lo que al atacar el hidruro al carbono electrófilo lleva consigo todo el resto del complejo metálico por lo que el volumen estérico efectivo del hidruro atacante será bastante grande.

En cambio, en el ET de tipo tetraédrico debido al grado de coordinación elevado del átomo metálico con el oxígeno carbonílico el enlace H ... Al es mucho más lábil por lo que el volumen estérico efectivo de la especie nucleófila atacante será sólo ligeramente mayor que el correspondiente al átomo de hidrógeno.

En la Tabla 10 hemos recogido los valores estimados para las interacciones del hidruro atacante en función del tipo de ET y optimizados para el conjunto de ca-

ses recogidos en la Tabla 3. Se incluyen también, como término de comparación, las interacciones análogas para un átomo de hidrógeno.

TABLA 10

Valores estimados para las interacciones
del hidruro atacante, "H".

Tipo de ET*	Valores estimados (kcal/mol)	Valores de las interacciones análogas (X-H) _{1,3-paralela} (kcal/mol)
trigonal	$(\text{"H"}-\text{H})_{1,3-p.} \geq 0,6$ $(\text{"H"}-\text{Ph})_{1,3-p.} \geq 5,6$ $(\text{"H"}-\text{Bu}^t)_{1,3-p.} \geq 6,2$	$(\text{H}-\text{H})_{1,3-p.} = 0,0$
tetraédrico	$(\text{"H"}-\text{H})_{1,3-p.} \geq 0,1$ $(\text{"H"}-\text{Ph})_{1,3-p.} \geq 1,7$ $(\text{"H"}-\text{Bu}^t)_{1,3-p.} \geq 3,1$	$(\text{H}-\text{Ph})_{1,3-p.} = 1,50$ $(\text{H}-\text{Bu}^t)_{1,3-p.} \geq 2,7$

Las diferencias relativas de las interacciones $(\text{"H"}-\text{H})_{1,3\text{-paralela}}$ e $(\text{"H"}-\text{Ph})_{1,3\text{-paralela}}$ para cada tipo de ET han sido justificadas por M. Quiroga y R. Pérez Ossorio (27). Por nuestra parte, hemos mantenido las proporcionalidades correspondientes en ambos tipos de ET

para estimar la interacción ($"H" - Bu^t$)_{1,3}-paralela.

4.1.3.2. Interacciones debidas a la modificación de la posición del oxígeno carbonílico.

El oxígeno carbonílico modifica su posición en el ET desplazándose hacia el lado opuesto a aquel por el que se aproxima el reactivo. Las interacciones estéricas que se originan por esta causa están en estrecha relación con las que aparecerán en el EF, por lo que serán del tipo 1,3-paralelas del átomo de oxígeno coordinado, "Q", con los sustituyentes del C3. Para un ET tipo trigonal la posición del oxígeno carbonílico apenas se habrá modificado por lo que las interacciones debidas a esta causa serán muy pequeñas; por lo tanto, las interacciones tomadas como base -Tabla 11- se corrigen por un factor \underline{z} que será complementario, en todo caso, del factor con el que se modifican las interacciones debidas al eclipsamiento del oxigeno carbonílico debido a la relación inversa que existe entre ambos tipos de interacciones.

Para un ET de tipo tetraédrico (geometría parecida al EF) la posición del oxígeno carbonílico se habrá modificado sustancialmente por lo que las interacciones debidas a esta causa serán mucho más acusadas que en el ET de tipo trigonal; por lo tanto, las interacciones tomadas como base -Tabla 11- se corrigen por un factor $\underline{z} = 0.90$,

complementario del factor w que modifica las interacciones debidas al eclipsamiento del oxígeno carbonílico.

De los valores estimados para las interacciones estéricas debidas al oxígeno coordinado, "O", estimadas por aplicación del método a los casos recogidos en la Tabla 3 (26), ha habido necesidad de reajustar ligeramente la interacción $(\text{"O"} - \text{H})_{1,3\text{-paralela}}^e$ con objeto de optimizar nuestros resultados*. Los valores utilizados se recogen en la Tabla 11, así como los factores de corrección en función del tipo de ET.

TABLA 11

Valores estimados para las repulsiones estéricas del oxígeno coordinado, "O".

ET *	Factor de corrección Z	Valores estimados (kcal/mol)
trigonal	0.05	$(\text{"O"} - \text{H})_{1,3}^e \leq 1.9$
tetraédrico	0.90	$(\text{"O"} - \text{Ph})_{1,3}^e \leq 6.4$ $(\text{"O"} - \text{Bu}^t)_{1,3}^e \leq 7.0$

(*) Este valor no afecta significativamente a la concordancia de resultados entre los previstos y encontrados de la publicación citada (26).

TABLA 12

Interacciones estéricas que inestabilizan diferencialmente
los ET para la reacción $\text{PhCH}(\text{Bu}^t)\text{CH}_2\text{COPh} + \text{H}_4\text{AlLi}^*$

Factor de corrección	Interacciones preexistentes en el EI, que se conservan total o parcialmente en el ET*		Interacciones de nueva formación	
	De eclipsamiento del oxígeno carbonílico, ω .	1,3-paralelas presentes en el EI y en el EF	1,3-paralelas del reactivo atacante, "H".	1,3-paralelas del oxígeno coordinado, "O".
Proceso	W	-	-	Z
1 - T	$(\omega - \text{C3})^e_{\text{H,Ph}} = 0,0$	$(\text{Me} - \text{H})_{1,3-p} = 0,85$	$(\text{"H"} - \text{H})_{1,3-p}$	$(\text{"O"} - \text{Ph})_{1,3-p} \geq 6,4$
1 - E			$(\text{"H"} - \text{Ph})_{1,3-p}$	$(\text{"O"} - \text{H})_{1,3-p} \geq 1,9$
2 - T	$(\omega - \text{C3})^e_{\text{H,Bu}^t} = 0,9$	$[\text{C}(\text{O}) - \text{Me}]_{1,3-p}$	$(\text{"H"} - \text{Bu}^t)_{1,3-p}$	$(\text{"O"} - \text{H})_{1,3-p} \geq 1,9$
2 - E			$(\text{"H"} - \text{H})_{1,3-p}$	$(\text{"O"} - \text{Bu}^t)_{1,3-p} \geq 7,0$
3 - T	$(\omega - \text{C3})^e_{\text{Ph,Bu}^t} = 1,0$	$[\text{C}(\text{O}) - \text{Me}]_{1,3-p}$	$(\text{"H"} - \text{Ph})_{1,3-p}$	$(\text{"O"} - \text{Bu}^t)_{1,3-p} \geq 7,0$
3 - E			$(\text{"H"} - \text{Bu}^t)_{1,3-p}$	$(\text{"O"} - \text{Ph})_{1,3-p} \geq 6,4$
4 - T	$(\omega - \text{H})^e = 0,35$	$(\text{Ph} - \text{Bu}^t)_{1,3-p} \geq 7,4$	$(\text{"H"} - \text{H})_{1,3-p}$	
4 - E		$[\text{C}(\text{O}) - \text{Me}]_{1,3-p}$		$(\text{"O"} - \text{H})_{1,3-p} \geq 1,9$
5 - T	$(\omega - \text{H})^e = 0,35$	$(\text{Ph} - \text{Ph})_{1,3-p} \geq 5,2$	$(\text{"H"} - \text{Bu}^t)_{1,3-p}$	
5 - E		$(\text{Ph} - \text{H})_{1,3-p} = 1,50$ $[\text{C}(\text{O}) - \text{Me}]_{1,3-p}$		$(\text{"O"} - \text{Bu}^t)_{1,3-p} \geq 7,0$
6 - T	$(\omega - \text{H})^e = 0,35$	$(\text{Ph} - \text{H})_{1,3-p} = 1,50$	$(\text{"H"} - \text{Ph})_{1,3-p}$	
6 - E		$(\text{Me} - \text{H})_{1,3-p} = 0,85$		$(\text{"O"} - \text{Ph})_{1,3-p} \geq 6,4$
7 - T	$(\omega - \text{H})^e = 0,35$	$(\text{Ph} - \text{Bu}^t)_{1,3-p} \geq 7,4$		$(\text{"O"} - \text{Ph})_{1,3-p} \geq 6,4$
7 - E		$[\text{C}(\text{O}) - \text{Me}]_{1,3-p}$	$(\text{"H"} - \text{Ph})_{1,3-p}$	
8 - T	$(\omega - \text{H})^e = 0,35$	$(\text{Ph} - \text{Ph})_{1,3-p} \geq 5,2$		$(\text{"O"} - \text{H})_{1,3-p} \geq 1,9$
8 - E		$(\text{Me} - \text{H})_{1,3-p} = 0,85$	$(\text{"H"} - \text{H})_{1,3-p}$	
9 - T	$(\omega - \text{H})^e = 0,35$	$2(\text{Ph} - \text{H})_{1,3-p} = 1,50 + 1,50$		$(\text{"O"} - \text{Bu}^t)_{1,3-p} \geq 7,0$
9 - E		$[\text{C}(\text{O}) - \text{Me}]_{1,3-p}$	$(\text{"H"} - \text{Bu}^t)_{1,3-p}$	

(*) Los valores numéricos tabulados corresponden a las interacciones que no dependen del tipo de ET.

4.2 Evaluación de la estabilidad relativa de los estados de transición.

En la Tabla 12 se recogen las interacciones que inestabilizan de manera diferencial los ET de los 18 caminos de reacción considerados. Unicamente han sido tabulados los valores de las interacciones estéricas que no dependen del tipo de ET considerado.

Los resultados numéricos, así como las correspondientes funciones exponenciales, calculadas a 35°C, han sido contabilizados en las Tablas 13 y 14, respectivamente.

4.3. Resultados finales.

En la Tabla 15 han sido recogidos los resultados obtenidos por sustitución en la ecuación /5/ de las funciones exponenciales contabilizadas en las Tablas 13 y 14.

Por lo tanto, de acuerdo con la sistemática propuesta en la presente memoria, la reducción con tetrahidruroaluminato de litio de la 1,3-difenil-4,4-dimetil-pentano-1 transcurre a través de un ET de tipo tetraédrico.

El examen de la Tabla 14 nos indica que los únicos procesos significativos son el $1 \rightarrow E$ y el $6 \rightarrow T$ en los

TABLA 13

Energías libres de los estados de transición correspondientes a la
 reacción $\text{PhCH}(\text{Bu}^t)\text{CH}_2\text{COPh} + \text{H}_4\text{ALLi}$ y funciones exponenciales para
 un ET tipo trigonal (Et_2O ; 35°C).

Conformero de partida	Procesos conducentes a TRESO $i \rightarrow T$			Procesos conducentes a ERITRO $i \rightarrow E$		
	$G_i^{T^*}$ (kcal/mol)	$\frac{G_i^{T^*}}{RT}$	$10^6 \cdot e^{-\frac{G_i^{T^*}}{RT}}$	$G_i^{E^*}$ (kcal/mol)	$\frac{G_i^{E^*}}{RT}$	$10^6 \cdot e^{-\frac{G_i^{E^*}}{RT}}$
1	1,77	2,94	52866	6,53	10,8	23
2	9,45	15,7	0	4,11	6,82	1100
3	9,20	15,3	0	9,77	16,2	0
4	10,63	17,6	0	10,1	16,8	0
5	15,53	25,8	0	9,68	16,1	0
6	8,28	13,7	1	3,00	4,98	6874
7	10,35	17,2	0	15,63	25,9	0
8	6,48	10,7	24	6,98	11,6	9
9	5,98	9,92	50	11,8	19,6	0

TABLA 14

Energías libres de los estados de transición correspondientes a la reacción $\text{PhCH}(\text{Bu}^t)\text{CH}_2\text{COPh} + \text{H}_4\text{AlLi}$ y funciones exponenciales para un ET de tipo tetraédrico.

Confórmero de partida	Procesos conducentes a TSEO $i \rightarrow T$			Procesos conducentes a ERITRO $i \rightarrow E$		
	$G_i^{T^*}$ (kcal/mol)	$\frac{G_i^{T^*}}{RT}$	$10^5 \cdot e^{-\frac{G_i^{T^*}}{RT}}$	$G_i^{E^*}$ (kcal/mol)	$\frac{G_i^{E^*}}{RT}$	$10^5 \cdot e^{-\frac{G_i^{E^*}}{RT}}$
1	6,71	11,1	2	4,26	7,06	84
2	8,50	14,1	0	10,1	16,7	0
3	11,7	19,4	0	12,6	20,8	0
4	11,1	18,5	0	12,7	21,1	0
5	15,4	22,3	0	16,6	27,8	0
6	4,09	6,77	115	8,15	13,5	0
7	16,8	27,9	0	12,7	21,1	0
8	7,80	12,9	0	6,19	10,3	4
9	12,9	21,5	0	9,74	16,1	0

que no participa la interacción $(C(O) - Me)_{1,3}$ -paralela por lo que la mayor o menor precisión del valor estimado para la misma (sección 4.1.3.1.1) no influye en el resultado.*

El entorno de variación del porcentaje calculado del isómero treo es $\pm 5\%$, determinado en función de las siguientes variaciones para las interacciones estimadas con menos seguridad y que participan significativamente en el resultado.

$$1.8 \leq ("O" - H)^e_{1,3} \leq 2.0$$

$$1.5 \leq ("H" - Ph)^e_{1,3} \leq 1.8$$

$$0,2 \leq w \leq 0,1$$

$$0,8 \leq z \leq 0,9$$

TABLA 15

Porcentaje de carbinol treo en la reacción
 $Ph(Bu^t)CHCH_2COPh + H_4AlLi (Et_2O; 35^\circ C)$.

Tipo ET	% TREO (calc.)	% TREO (exp.)
trigonal	88	55,6 \pm 0,8
tetraédrico	55 \pm 5	

5. PREDICCIÓN DE LA INDUCCIÓN ASIMÉTRICA EN LA CONDENSACION DEL 3-FENIL-4,4-DIMETIL-PENTANAL CON BROMURO DE FENILMAGNESIO.

La sistemática seguida para estudiar los ET correspondientes a la reacción mencionada es totalmente paralela a la utilizada en la Sección anterior para la reducción con tetrahidruroaluminato de litio de la 1,3-difenil-4,4-dimetil-pentanona-1.

5.1. Definición de los estados de transición.

En las figuras 26 y 27 hemos representado las conformaciones del sustrato carbonílico resultantes del giro de los sistemas rotacionales C1-C2 y C2-C3, respectivamente, para una configuración absoluta S del carbono quiral (C3).

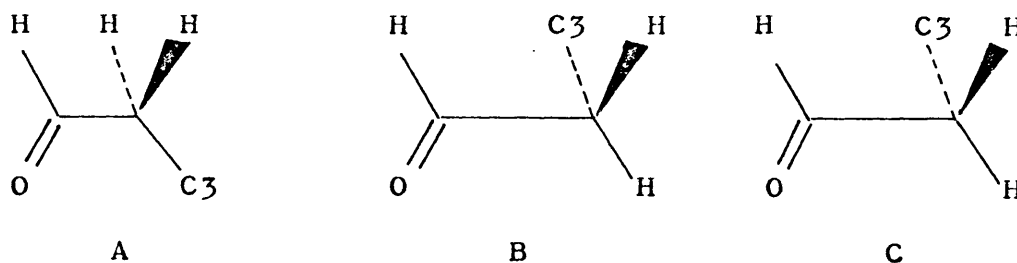


Figura 26.

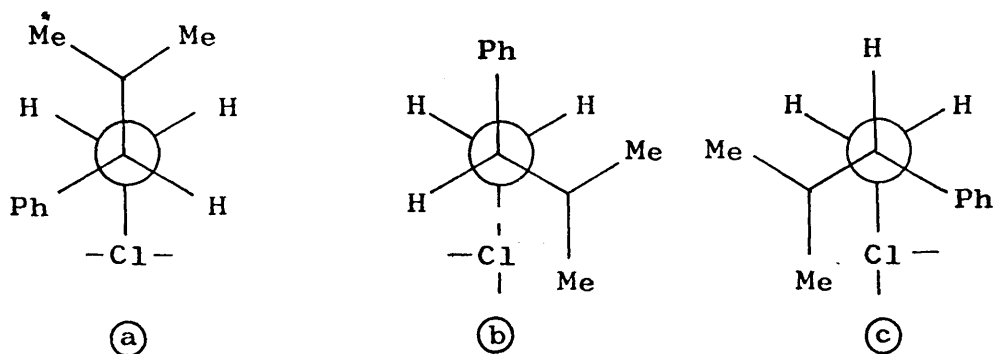


Figura 27.

En la figura 28 hemos recogido las nueve conformaciones que resultan al combinar los posibles giros de los sistemas rotacionales C1-C2 y C2-C3^{*}. Asimismo, hemos simbolizado por E y T los dos posibles modos de ataque que puede efectuar el reactivo para originar los diastereómeros eritro y treo, respectivamente^{**}. Finalmente, hemos simbolizado como "Ph" la especie nucleófila transferida desde el metal hasta el grupo carbonilo.

5.2. Definición y evaluación de las interacciones estéricas que inestabilizan los estados de transición.

La clasificación que hemos establecido para las

(*) Los valores numéricos tabulados corresponden a la interacciones que no dependen del tipo ET.

(**) Ver pie de la página 48.

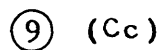
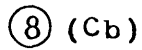
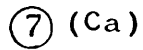
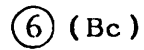
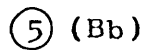
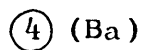
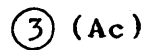
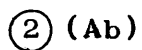
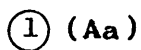


Figura 28.

interacciones estéricas que inestabilizan los distintos ET es totalmente paralela a la que realizamos en el caso de la reducción de la 1,3-difenil-4,4-dimetil-pentanona-1, (sección 4.1.1.).

5.2.1. Interacciones preexistentes en el confórmero de partida del sustrato carbonílico.

5.2.1.1. Interacciones diferenciales que se presentan tanto en el estado inicial como en el estado final.

Las clases de estas interacciones ya han sido discutidas anteriormente (sección 4 y siguientes). Las interacciones modelo* de este tipo que se necesitan para los cálculos de nuestro caso y algunos de los casos bibliográficos recogidos son:

$$(\text{Me} - \text{H})_{1,3-\text{p}} = 0.85 \quad \text{kcal/mol}$$

$$(\text{Ph} - \text{H})_{1,3-\text{p}} = 1.50 \quad "$$

$$(\text{Bu}^t - \text{H})_{1,3-\text{p}} = 2.70 \quad "$$

$$\text{C}(0) - \text{Me}_{1,3-\text{p}} \geq 2,2 + 1,5 \text{ z} \quad \text{kcal/mol}$$

y para los casos estudiados por A. García Martínez y R. Pérez Ossorio (entradas 5 y 6 de la Tabla) ha sido necesario estimar el valor de la interacción $(\text{Ph} - \text{Ph})_{1,2-\text{sesgada}}$;

(*) Estos valores se discuten en la Parte II, sección de la presente memoria.

su valor lo hemos estimado como 3,0 kcal/mol considerando la interpolación entre las interacciones del mismo tipo $(\text{Ph}-\text{Me})_{1,2\text{-sesgada}} = 1.50 \text{ kcal/mol}$ y $(\text{Ph}-\text{Bu}^t)_{1,2\text{-sesgada}} \geq 4.7 \text{ kcal/mol}$.

5.2.1.2. Interacciones debidas al eclipsamiento del oxígeno carbonílico.

Este tipo de interacciones son idénticas a las que se presentan en los ET de la reacción de reducción con tetrahidruroaluminato de litio de la 1,3-difenil-4,4-dimetil-pentanona-1 por lo que nos remitimos a la sección para la discusión de sus valores en el EI.

La contribución de este tipo de interacciones en el ET se estima a partir del valor que presentan en el EI por corrección a través de un factor multiplicativo, w , que tiene en cuenta la diferencia geométrica entre el EI y el ET. De acuerdo con los dos tipos de estado de transición supuestos para la clase de reacciones que nos ocupa -sección 3.2 ; trigonal y tetraédrico- le hemos atribuido un valor $w = 0.95$ para un ET de tipo trigonal y $w = 0.10$ para un ET de tipo tetraédrico.

Los valores de las interacciones de los casos bibliográficos analizados en la Tabla 3 -sección 3.2 - se recogen en la Tabla 16.

TABLA 16

Valores estimados (kcal/mol) de las interacciones de eclipsamiento del oxígeno carbonílico en la condensación de $R^1\text{-CO-CHR}^2\text{-CR}^3\text{R}^4\text{R}^5$ con reactivos de Grignard.

Entrada	Naturaleza del compuesto carbonílico					Interacciones presentes ^a (kcal/mol)	Referencia
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵		
I	I H	Me	H	H	Me	$(=O - C3)^e_{H,Me} - (=O - C3)^e_{H,H} = 0.50$ $(=O - H)^e - (=O - C3)^e_{H,H} = 0.9$	(35)
II	H	Me	H	Me	Me	$(=O - C3)^e_{H,Me} - (=O - C3)^e_{H,H} = 0.5$ $(=O - H)^e - (=O - C3)^e_{H,H} = 1.0$	(35)
III	H	H	H	Me	Ph	$(=O - C3)^e_{Ph,Me} - (=O - C3)^e = 0.2$ $(=O - H)^e - (=O - C3)^e_{H,Ph} = 0.4$	(19)
IV	Ph	Ph	H	H	H	$(=O - Ph)^e - (=O - C3)^e_{H,H} = 0.2$	(9)
V	Me	Ph	H	H	H	$(=O - H)^e - (=O - C3)^e_{H,H} = 0.8$	(9)

^aLos valores recogidos están tomados de los trabajos originales o han sido estimados teniendo en cuenta los datos aportados por Karabatsos (15). Las discrepancias en la interacción $(=O - C3)^e_{H,H}$ - entradas I, II, IV - están comprendidas dentro del error experimental de su determinación (15). El valor estimado por nosotros para la interacción $(=O - Ph)^e - (=O - C3)^e_{H,H}$, variable con el disolvente, es ligeramente inferior al recogido por los autores (9).

5.2.2. Interacciones de nueva formación.

5.2.2.1. Interacciones estéricas debidas a la aproximación de la entidad nucleófila atacante.

La entidad nucleófila atacante, "Ph", presentará requerimientos estéricos distintos según el desarrollo del estado de transición a lo largo de la coordenada de reacción.

De acuerdo con los mecanismos discutidos para este tipo de reacciones - sección 3.2 - los requerimientos estéricos de la especie nucleófila atacante, "Ph", serán mayores para el ET de tipo trigonal (pseudocíclico de seis eslabones) que para el ET de tipo tetraédrico. Los valores estimados por nosotros para este tipo de interacciones, optimizados estudiando los casos bibliográficos recogidos en la Tabla 3, se indican en la Tabla 17, junto con las interacciones análogas en el EF, como término de comparación.

5.2.2.2. Interacciones debidas a la modificación de la posición y naturaleza del oxígeno carbonílico.

Las interacciones debidas a la modificación de la posición y naturaleza del oxígeno carbonílico tienen el mismo sentido físico que las interacciones análogas, estudiadas en la sección 4.1, 4.2, presentes en los ET correspondientes a la reducción con tetrahidruroaluminato de li

TABLA 17

Valores estimados para las interacciones del agrupamiento
fenilo nucleófilo atacante.

Tipo de ET ^a	Valores estimados ^a (kcal/mol)	Valores de las interacciones en el EF
trigonal	$(\text{"Ph"} - \text{H})_{1,3-p} \geq 1,3$ $(\text{"Ph"} - \text{Me})_{1,3-p} \geq 3,6$ $(\text{"Ph"} - \text{Ph})_{1,3-p} \geq 4,5$ $(\text{"Ph"} - \text{Bu}^t)_{1,3-p} \geq 6,4$ $(\text{"Ph"} - \text{Ph})_{1,2-s} \geq 1,0$ $(\text{"Me"} - \text{Me})_{1,2-s} \geq 0,75$ $(\text{"Me"} - \text{Ph})_{1,2-s} \geq 1,3$	$(\text{Ph} - \text{H})_{1,3-p} = 1,50$ $(\text{Ph} - \text{Me})_{1,3-p} \geq 4,1$ $(\text{Ph} - \text{Ph})_{1,3-p} \geq 5,2$
tetraédrico	$(\text{"Ph"} - \text{H})_{1,3-p} \geq 1,4$ $(\text{"Ph"} - \text{Me})_{1,3-p} \geq 4,0$ $(\text{"Ph"} - \text{Ph})_{1,3-p} \geq 5,0$ $(\text{"Ph"} - \text{Bu}^t)_{1,3-p} \geq 7,0$ $(\text{"Ph"} - \text{Ph})_{1,2-s} \geq 1,0$ $(\text{"Me"} - \text{Me})_{1,2-s} \geq 0,85$ $(\text{"Me"} - \text{Ph})_{1,2-s} \geq 1,5$	$(\text{Ph} - \text{Bu}^t)_{1,3-p} \geq 7,4$ $(\text{Me} - \text{Me})_{1,2-s} = 0,85$ $(\text{Ph} - \text{Me})_{1,2-s} = 1,50$

^a Los valores estimados para las interacciones de la entidad nucleófila atacante, "Ph", en el ET de tipo trigonal son menores que en el EF por estar poco desarrollado el enlace C - Ph. En cambio, para el ET de tipo tetraédrico las hemos considerado un poco menores que en el EF por no estar totalmente desarrollado el enlace C - Ph.

tio de la 1,3-difenil-4,4-dimetil-pentanona-1. Los valores estimados se han considerado iguales a los publicados anteriormente por nosotros (26), en el estudio de la estereoselectividad en la reducción con tetrahidruroaluminato de litio de alquiarilcetonas, y han sido discutidos en la sección

TABLA 18

Valores estimados para las repulsiones estéricas del oxígeno coordinado, "O" ^a.

Tipo de ET	Factor de corrección, \underline{Z}	Valores estimados (kcal/mol)
trigonal	0,05	$(\text{"O"} - \text{H})_{1,3-p} \geq 1,9$ $(\text{"O"} - \text{Me})_{1,3-p} \geq 3,2$
tetraédrico	0,90	$(\text{"O"} - \text{Ph})_{1,3-p} \geq 6,4$ $(\text{"O"} - \text{Bu}^t)_{1,3-p} \geq 7,0$ $(\text{"O"} - \text{Ph})_{1,2-s} \geq 2,0$

^a El valor de la interacción $(\text{"O"} - \text{Bu}^t)_{1,3}^e$, no recogido en nuestro trabajo anterior (16), ha sido estimado teniendo en cuenta la proporcionalidad en volumen estérico existente entre el Me, Ph y Bu^t .

TABLA 19

Interacciones estéricas^a que inestabilizan diferencialmente los ET* para la reacción $\text{PhCH}(\text{Bu}^t)\text{CH}_2\text{CHO} + \text{BrMgPh}(\text{Et}_2\text{O}; 35^\circ\text{C})$.

Factor de corrección	Interacciones preexistentes en el EI, que se conservan total o parcialmente en el ET.		Interacciones de nueva formación	
	De eclipsamiento del oxígeno catiónico, ≈ 0 .	1,3-paralelas presentes en el EI y en el EF	1,3-paralelas del reactivo atacante, "Ph".	1,3-paralelas del oxígeno coordinado, "O".
Proceso	W	-	-	Z
1 - T				
1 - E	$(=0 - \text{C3})^e_{\text{H,Ph}} = 0,0$	$(\text{Me} - \text{H})_{1,3} = 0,85$	$(\text{"Ph"} - \text{Ph})_{1,3}$	$(\text{"O"} - \text{H})_{1,3} \geq 1,9$
2 - T				
2 - E	$(=0 - \text{C3})^e_{\text{H,Bu}} = 0,9$	$ \text{C}(\text{O}) - \text{Me} _{1,3}$	$(\text{"Ph"} - \text{H})_{1,3}$	$(\text{"O"} - \text{Ph})_{1,3} \geq 6,4$
3 - T				
3 - E	$(=0 - \text{C3})^e_{\text{Ph,Bu}} = 1,0$	$ \text{C}(\text{O}) - \text{Me} _{1,3}$	$(\text{"Ph"} - \text{H})_{1,3}$	$(\text{"O"} - \text{Bu}^t)_{1,3} \geq 7,0$
4 - T				
4 - E	$(=0 - \text{H})^e = 0,35$	$(\text{Bu}^t - \text{H})_{1,3} = 2,7$	$(\text{"Ph"} - \text{Bu}^t)_{1,3}$	$(\text{"O"} - \text{H})_{1,3} \geq 1,9$
5 - T				
5 - E	$(=0 - \text{H})^e = 0,35$	$ \text{C}(\text{O}) - \text{Me} _{1,3}$	$(\text{"Ph"} - \text{H})_{1,3}$	$(\text{"O"} - \text{Bu}^t)_{1,3} \geq 7,0$
6 - T				
6 - E	$(=0 - \text{H})^e = 0,35$	$(\text{Ph} - \text{H})_{1,3} = 1,50$	$(\text{"Ph"} - \text{Bu}^t)_{1,3}$	$(\text{"O"} - \text{H})_{1,3} \geq 1,9$
7 - T				
7 - E	$(=0 - \text{H})^e = 0,35$	$ \text{C}(\text{O}) - \text{Me} _{1,3}$	$(\text{"Ph"} - \text{Ph})_{1,3}$	$(\text{"O"} - \text{Ph})_{1,3} \geq 6,4$
8 - T				
8 - E	$(=0 - \text{H})^e = 0,35$	$(\text{Ph} - \text{H})_{1,3} = 1,50$	$(\text{"Ph"} - \text{H})_{1,3}$	$(\text{"O"} - \text{H})_{1,3} \geq 1,9$
9 - T				
9 - E	$(=0 - \text{H})^e = 0,35$	$ \text{C}(\text{O}) - \text{Me} _{1,3}$	$(\text{"Ph"} - \text{Bu}^t)_{1,3}$	$(\text{"O"} - \text{Bu}^t)_{1,3} \geq 7,0$

5.3. Evaluación de la estabilidad relativa de los estados de transición.

En la Tabla 19 se recogen las interacciones que inestabilizan diferencialmente los ET de los 18 caminos de reacción considerados. Unicamente han sido tabulados los valores de las repulsiones estéricas que no dependen del tipo de ET considerado.

La energía libre de cada estado de transición, tomando como nivel de referencia un estado de transición hipotético en el que todas las interacciones consideradas fuesen nulas, vendrá dada por la suma de las energías de interacción correspondientes tomando los datos necesarios de las Tablas 17 y 19 .

Los resultados numéricos, así como las funciones exponenciales, correspondientes, calculadas a 35°C, han sido contabilizadas en las Tablas 20 y 21 para los ET trigonal y tetraédrico, respectivamente.

TABLA 20

Energías libres de los estados de transición correspondientes a la reacción
 $\text{BrMgC}_6\text{H}_5 + \text{Ph}(\text{Bu}^t)\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CHO} (\text{Et}_2\text{O}; 35^\circ\text{C})$ y funciones exponenciales para
 un ET de tipo trigonal.

Confórmero de partida	Procesos conducentes a TREO $i \rightarrow T$			Procesos conducentes a ERITRO $i \rightarrow E$		
	$G_i^{T^*}$ (kcal/mol)	$\frac{G_i^{T^*}}{RT}$	$10^5 \cdot e^{-\frac{G_i^{T^*}}{RT}}$	$G_i^{E^*}$ (kcal/mol)	$\frac{G_i^{E^*}}{RT}$	$10^5 \cdot e^{-\frac{G_i^{E^*}}{RT}}$
1	5,54	9,19	10	2,79	4,63	976
2	5,11	8,38	22	10,1	16,5	0
3	10,2	16,7	0	8,28	13,6	0
4	7,57	12,4	0	8,79	14,4	0
5	4,82	7,99	34	10,7	17,5	0
6	1,81	2,97	5130	5,67	9,30	9
7	12,0	19,7	0	7,81	12,8	0
8	3,97	6,58	137	3,37	5,52	390
9	9,19	15,1	0	3,32	5,51	400

TABLA 21

Energías libres de los ET correspondientes a la reacción
 $\text{Ph}(\text{Bu}^t)\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CHO} + \text{BrMgC}_6\text{H}_5 (\text{Et}_2\text{O}; 35^\circ\text{C})$ y funciones exponenciales para un ET de tipo tetraédrico.

Confórmero de partida	Procesos conducentes a TREO $i \rightarrow T$			Procesos conducentes a ERITRO $i \rightarrow E$		
	$G_i^{T^\ddagger}$ (kcal/mol)	$\frac{G_i^{T^\ddagger}}{RT}$	$10^5 \cdot e^{-\frac{G_i^{T^\ddagger}}{RT}}$	$G_i^{E^\ddagger}$ (kcal/mol)	$\frac{G_i^{E^\ddagger}}{RT}$	$10^5 \cdot e^{-\frac{G_i^{E^\ddagger}}{RT}}$
1	7,56	12,5	0	8,01	13,3	0
2	11,4	18,9	0	12,4	20,6	0
3	16,5	27,3	0	15,0	24,5	0
4	8,05	13,2	0	7,74	12,3	0
5	11,4	18,9	0	12,1	20,1	0
6	6,65	11,0	2	5,89	9,77	5
7	11,3	18,8	0	12,1	20,1	0
8	3,79	6,29	184	4,10	6,80	111
9	10,6	17,7	0	9,94	16,6	0

5.4. Resultados finales.

En la Tabla 22 han sido recogidos los resultados obtenidos por sustitución en la ecuación /10/ de las funciones exponenciales contabilizadas en las Tablas 20 y 21.

TABLA 22

Porcentaje de carbinol treo en la reacción
 $\text{Ph}(\text{Bu}^t)\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CHO} + \text{BrMgPh} (\text{ET}_2\text{O} ; 35^\circ \text{C}) .$

Tipo de ET	% TREO (calcul.)	% TREO (exp.)
trigonal	70 ± 5	75.9 ± 0.8
tetraédrico	55 ± 11	

Por lo tanto, la condensación del bromuro de fenilmagnesio con el 3-fenil-4,4-dimetil-pentanal transcurre a través de un estado de transición de tipo trigonal, de acuerdo con las conclusiones recogidas en la sección 3.2 , acerca de los mecanismos de adición de organometálicos en concentraciones elevadas a compuestos carbonílicos quirales hidrocarbonados, empleando el dietileter co

mo disolvente.

El intervalo imprecisión del resultado teórico para el porcentaje de cada isómero es ± 5 se determina en función de todas las combinaciones posibles para los siguientes entornos de valores de las interacciones menos seguras y que influyen en el resultado.

$$0,95 \leq W \leq 0,90$$

$$0,05 \leq Z \leq 0,10$$

$$0.30 \leq (=O - H)^e_{1,2} \leq 0.40 \quad \text{Kcal/mol}$$

$$2,3 \leq C(O) - Me_{1,3-p} \leq 2,8 \quad "$$

$$1.0 \leq ("Ph" - H)_{1,3-p} \leq 1.5 \quad "$$

$$3.5 \leq ("Ph" - Ph)_{1,3-p} \leq 5.2 \quad "$$

$$5.0 \leq ("Ph" - Bu^t)_{1,3-p} \leq 7.5 \quad "$$

6. RESUMEN.

El tratamiento teórico de la inducción asimétrica expuesto en las secciones anteriores para justificar la estereoquímica de las reacciones de reducción de alquil arilcetonas quirales y de adición de reactivos de Grignard aquirales a sustratos carbonílicos quirales con sustituyentes no polares eliminan dos limitaciones subjetivas que presentaban los tratamientos teóricos anteriores :

1) Se consideran todos los estados de transición posibles ya que no se decide "a priori" acerca de las confor

maciones reactivas del sustrato carbonílico.

Los tratamientos teóricos anteriores, salvo el aportado por F. Fernández y R. Pérez Ossorio (13), en el que se consideran todos los confórmeros posibles del sustrato carbonílico, presentaban como premisa de partida una elección apriorística de los confórmeros reactivos del sustrato carbonílico.

2) Se presenta un método analítico empleando el principio de Curtin-Hammett generalizado (13), para estudiar los ET en la reducción con hidruros metálicos complejos y condensación de reactivos de Grignard con sustratos carbonílicos hidrocarbonados quirales.

No se enuncia "a priori" el tipo de ET para aplicar el método sino que los resultados del mismo se utilizan para criticar el tipo de ET de la reacción.

Por otra parte, el método aquí expuesto es susceptible de refinamientos posteriores por aplicación del método a mayor número de casos experimentales, lo cual permitirá comprobar la bondad de los valores de las interacciones estimados y aproximarse en mayor grado a unos valores más seguros y universales de las mismas.

BIBLIOGRAFIA

PARTE I.

1. E. FISHER, Ber., 27, 3231 (1894).
2. J.D. MORRISON y H.S. MOSHER, "Asymmetric Organic Reactions", Prentice Hall, Inc., Englewood Cliffs, New Jersey (1971).
3. G. KORTUM, Samml. Chim. Chem-Tech. Vortraege, 10 (1932).
4. D.J. CRAM y F.A. ABD ELHAFEZ, J. Am. Chem. Soc., 74, 5828 (1952).
5. J.W. CORNFORTH, R.H. CORNFORTH y K.K. MATHEW, J. Chem. Soc., 112 (1959).
6. G.J. KARABATSOS, J. Am. Chem. Soc., 89, 1367 (1967).
7. M. CHEREST, H. FELKIN y N. PRUDENT, Tetrahedron Lett., 2201 (1968).
8. A. GOSSAUER VALLES y R. PEREZ OSSORIO, An. Real Soc. Esp. Fís. y Quím., LIX(B), 184 (1963).
- 9a. (a) A. GARCIA MARTINEZ y R. PEREZ OSSORIO, Anales de Química, 65, 791 (1969).
(b) A. GARCIA MARTINEZ. Trabajo no publicado.
10. T.J. LEITEREG y D.J. CRAM, J. Am. Chem. Soc., 90, 4011 (1968).

11. T. J. LEITEREG y D. J. CRAM, J. Am. Chem. Soc., 90, 4019 (1968).
12. M. BRIENNE, C. QUANNIS y J. JACQUES, Bull. Soc. Chim. Fr., 1036 (1968).
13. F. FERNANDEZ GONZALEZ y R. PEREZ OSSORIO, Anales de Química, 69(1), 101 (1973).
14. D.J. CRAM y D. R. WILSON, J. Am. Chem. Soc., 85, 1245 (1963).
15. (a) G.J. KARABATSOS y N. HSI, J. Am. Chem. Soc., 87, 2864 (1965).
(b) G.J. KARABATSOS y N. HSI, Tetrahedron, 23, 1079 (1967).
(c) G.J. KARABATSOS y K.L. KRUMEL, ibid., 23, 1097 (1967).
(d) G.J. KARABATSOS, D. J. FENAGLIO y S.S. LANDE, ibid., 91, 3572 (1969).
(e) G.J. KARABATSOS y D.J. FENOGLIO, ibid., 91, 1124, 3577 (1969).
16. E.L. ELIEL, "Stereochemistry of Carbon Compounds", Mc Graw-Hill Book Company, Inc., New York (1962). pp 149-152 y 237-238.
17. Y. GAULT y H. FELKIN, Bull. Soc. Chim. Fr., 1342 (1960).
18. F. FERNANDEZ GONZALEZ y R. PEREZ OSSORIO, Tesis Doctoral, Universidad Complutense, Madrid 1971, pp 27-28.
19. F. FERNANDEZ GONZALEZ y R. PEREZ OSSORIO, Anales de Química, 68, 1411 (1972).

20. M. ANTEUNIS, J. Org. Chem., 26, 4214 (1961).
21. N.M. BIKALES y E.I. BECKER, Can. J. Chem., 1329 (1963)
22. W.N. MOULTON, R.E. VAN ATTA y R.R. RUSH, J. Org. Chem., 26, 290 (1961).
23. H.C. BROWN y K. ICHIKAWA, J. Am. Chem. Soc., 87, 373 (1962).
24. (a) N.L. ALLINGER, J. A. HIRSCH, M. A. MILLER y I.J. TYMINSKI, J. Am. Chem. Soc., 91, 337 (1969).
(b) A.M. RONN y R.C. WOODS, J. Chem. Phys., 45, 3831 (1966).
25. (a) E.L. ELIEL, N.L. ALLINGER, S.J. ANGYAL y G.A. MORRISON, "Conformational Analysis". Interscience Publishers, New York (1965), pp. 9.
(b) R.A. SCOTT y H.A. SCHERAGA, Biopolymers, 4, 237 (1966). C.A. 64, 14989c.
(c) J.R. HOYLAND, J. Chem. Phys., 49, 2563 (1968).
26. C. ALVAREZ IBARRA, F. FERNANDEZ GONZALEZ, A. GARCIA MARTINEZ, R. PEREZ OSSORIO y M.L. QUIROGA, Tetrahedron Lett., 2715 (1973).
27. M.L. QUIROGA y R. PEREZ OSSORIO. Tesis Doctoral, Universidad Complutense, Madrid 1973.
28. (a) E.L. ELIEL y R.S. RO, J. Am. Chem. Soc., 79, 5992 (1957).
(b) P.T. LANSBURY y R.E. McLEAN, J. Org. Chem., 28, 1940 (1963).
(c) A. V. KAMERNITZKY y A.A. AKHREM, Tetrahedron, 18, 705 (1962).

- (d) J.A. MARSHALL y R.D. CARROLL, J. Org. Chem., 30, 2748 (1965).
- (e) H. HANBENSTOCK y E.L. ELIEL, J. Am. Chem. Soc., 84, 2363 (1962).
29. M.L. QUIROGA y COL. Trabajo en elaboración.
30. D.C. WIGFIELD y D.I. PHELPS, Can. J. Chem. 50(3), 388 (1972).
31. Colloques Internationaux du C.N.R.S. Paris, 1963.
- (a) R. HAMELIN, Bull. Soc. Chim. Fr., 1413 (1963).
- (b) M. ANDRAC, F. GAUDEMAR, M. GAUDEMAR, B. GROSS, L. MIGINIAC, P. MIGINIAC y C. PRÉVOST, Bull. Soc. Chim. Fr., 1385 (1963).
32. E.C. ASHBY y M. B. SMITH, J. Am. Chem. Soc., 86, 4363 (1964).
33. A. KIRRMANN, R. HAMELIN y HAYES, Bull. Soc. Chim. Fr., 1935 (1963).
34. (a) G. STUCK y R.E. RUNDLE, J. Am. Chem. Soc., 86, 4825 (1964).
- (b) L.J. GUGGEMBERGER y R.E. RUNDLE, J. Am. Chem. Soc., 86, 5344 (1964).
35. R. PEREZ OSSORIO y J. PLUMET ORTEGA, Tesis Doctoral, Universidad Complutense, Septiembre 1973.
36. J. A. HIRSCH, Table of Conformational Energies - 1967, in " Topics in Stereochemistry ", Vol. 1, N.L. ALLINGER y E.L. ELIEL, Ed., Interscience Publishers, New York, 1967.

37. T.L. HILL, J. Chem. Phys., 16, 399 (1948).
38. J. PLUMET y C. CUBILLO. Trabajo en elaboración.
-

Parte II

ANALISIS CONFORMACIONAL Y ASIGNACION DE
CONFIGURACIONES A LOS DIASTEREOMEROS ERITRO Y
TREO DEL 1,3-DIFENIL-4,4-DIMETIL-PENTANOL-1.

1. INTRODUCCION.

Presenta el máximo interés el análisis conformacional de estructuras orgánicas cíclicas y acíclicas para determinar sus poblaciones conformacionales y expresar las distintas propiedades observadas (principalmente, sus características físicas y algunas de sus propiedades químicas) en función de dichas poblaciones (1) (2).

Tales correlaciones permiten justificar las diferencias existentes entre compuestos estructuralmente muy similares y, por lo tanto, posibilitan, por ejemplo, la asignación de configuraciones estereoquímicas en compuestos con varios centros quirales, con lo cual no es necesario acudir a los métodos habituales de correlación química con lo que se evita una labor experimental larga y tediosa.

Actualmente, la técnica que proporciona más información en el estudio de poblaciones conformacionales de moléculas orgánicas es la espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN). Sus primeras aplicaciones surgieron en el campo de los sistemas cíclicos (1)(2)(3)(4)(5)(6), ampliándose posteriormente a los sistemas acíclicos y, dentro de este último campo, ha sido aplicada recientemente para justificar las preferencias rotacionales de compuestos diastereómeros acíclicos que presentan contiguos sus

centros quirales (7)(8), y para la asignación de configuraciones en dichos sistemas (9a)(10). Más reciente todavía es su aplicación para la asignación de configuraciones en compuestos diastereómeros con dos centros de asimetría separados por un carbono no asimétrico (11).

En el presente trabajo se amplía la aplicación de la técnica de RMN a la asignación de configuraciones de parejas de diastereómeros cuyos centros asimétricos están separados por un carbono aquiral, aplicándola al estudio de los isómeros eritro y treo del 1,3-difenil-4,4-dimetil-pentanol-1.

2. ANALISIS CONFORMACIONAL DE LOS DIASTEREOMEROS ERITRO Y TREO DEL 1,3-DIFENIL-4,4-DIMETIL-PENTANOL-1.

De acuerdo con la línea general de trabajo se -guida en el campo del análisis conformacional, sólo vamos a considerar conformaciones alternadas lo cual equivale a admitir que cada compuesto está constituido no sólo por aquellos conformeros en los que la alternancia es perfecta -ángulos diedros definidos por tres enlaces consecutivos iguales a 60° - sino por todos aquellos que tengan una geometría próxima (desviaciones en los ángulos diedros no superiores a $\pm 10^\circ$) para los que también son válidas, en una primera aproximación, las consideraciones energéticas

previstas para los conformeros no distorsionados.

2.1. Aspectos previos.

En la Figura 1 hemos recogido las conformaciones alternadas que resultan de la rotación del enlace C1-C2, para una configuración absoluta R del carbono 1, vistas de acuerdo con la perspectiva de las proyecciones de Newman. En la Tabla 1 se indican las interacciones estéricas que inestabilizan cada uno de los conformeros; no se consideran las interacciones 1,2-sesgadas de los átomos de hidrógeno metilénicos con los grupos fenilo e hidroxilo por ser insignificantes (13, pp 13-26) debido al pequeño radio de Van der Waals del átomo de hidrógeno.

En las figuras 2 y 3 hemos representado, respectivamente, las conformaciones alternadas que resultan de la rotación del enlace C2-C3, para las configuraciones absolutas 3R y 3S, vistas en proyecciones de Newman, y en la Tabla 2 las interacciones estéricas que inestabilizan cada uno de los conformeros.

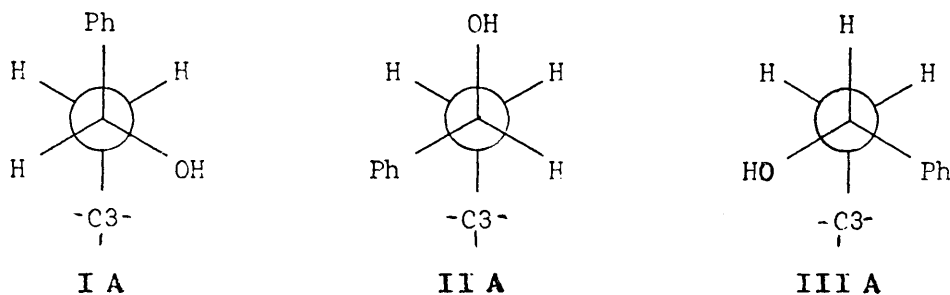


Figura 1.

TABLA 1

Conformación	Interacciones 1,2-sesgadas significativas
IA	H - C3, OH - C3
IIA	H - C3, Ph - C3
IIIA	OH - C3, Ph - C3

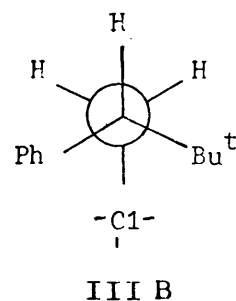
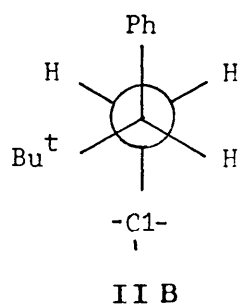
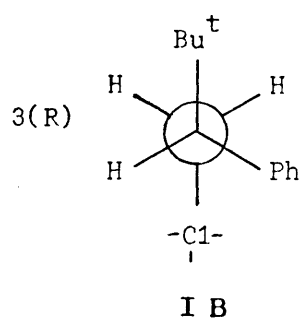


Figura 2.

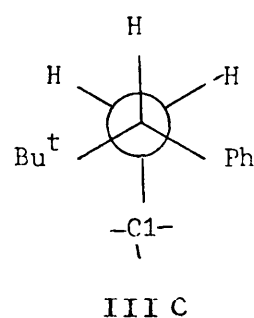
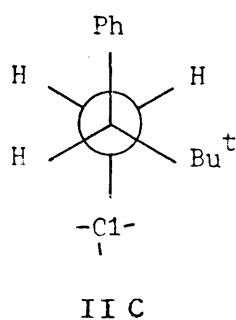
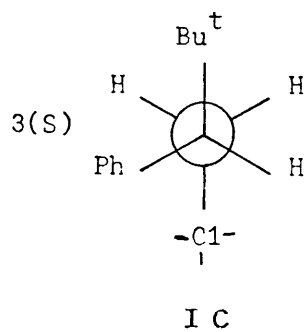


Figura 3.

TABLA 2

Conformaciones	Interacciones 1,2-sesgadas significativas
IB y IC	$2(\text{Bu}^t\text{-H}), (\text{H-C1}), (\text{Ph-C1})$
IIB y IIC	$(\text{Bu}^t\text{-H}), (\text{Bu}^t\text{-C1}), (\text{C1-H})$
IIIB y IIIC	$(\text{Bu}^t\text{-H}), (\text{Bu}^t\text{-C1}), (\text{Ph-C1})$

En principio, las conformaciones IIIB y IIIC se puede suponer que no están pobladas ya que presentarían interacciones estéricas considerablemente superiores a cualquiera de las restantes; por otro lado, cualquier pequeña desviación de la geometría correspondiente a la alternancia perfecta que se pudiese formular para minimizar alguna de las interacciones presentes, conduciría a un incremento de las restantes. En cualquier caso la validez de esta hipótesis ha sido justificada a posteriori (sección 2.4).

Las interacciones sesgadas de un átomo o grupo unido al C1 con el C3 no representan siempre lo mismo ya que dependen de cual de los sustituyentes del C3 interac-

cione de hecho con el primero. Análogamente podría decirse de las interacciones sesgadas de los átomos o grupos unidos al C3 con el C1. Por todo ello se hace necesario es tudiar tales interacciones de una manera más explícita, pa ra lo cual deben considerarse conjuntamente las disposi - ciones espaciales resultantes de la rotación de los enla - ces C1-C2 y C2-C3, y evaluar las "interacciones 1,3-para - lelas" presentes en cada conformero. Este término, defini - do por Dempster, Price y Sheppard (12), se refiere a las interacciones estéricas que se presentan entre átomos o grupos unidos a los carbonos 1 y 3 de un sistema del tipo del propano, situados al mismo lado del plano definido por C1-C2-C3 (Figura 4) y que representaremos por $(V-Y)_{1,3\text{paralela}}$ y $(W-Z)_{1,3\text{paralela}}$.

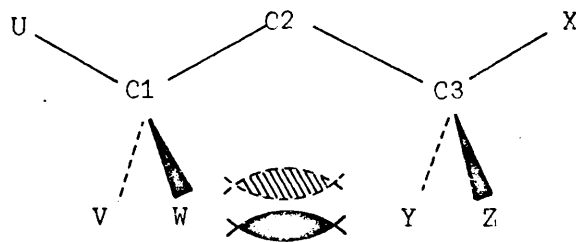


Figura 4.

Las interacciones 1,3-paralelas presentes en los sistemas acíclicos son análogas a las interacciones 1,3-sin-axiales de los sistemas ciclohexánicos (Figura 5).

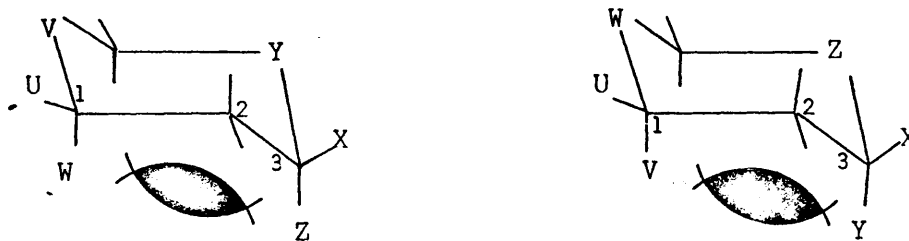


Figura 5.

Por combinación de las conformaciones admitidas para los enlaces C1-C2 y C2-C3 resultan seis confórmeros para cada uno de los diastereómeros eritro^{*} y treo^{*}, los cuales se han representado en las Figuras 6 y 7, respectivamente, en las que se hace referencia a la notación utilizada para designar por separado las conformaciones de cada carbono asimétrico.

A continuación, procederemos a evaluar el contenido energético de cada uno de estos confórmeros, con el fin de llegar al cálculo de las poblaciones conformaciona

(*) Se considera como diastereómero eritro el que presenta los dos carbonos asimétricos con el mismo símbolo de configuración absoluta (RR o SS), y como diastereómero treo aquel en que dichos carbonos lo tienen distinto (RS o SR).

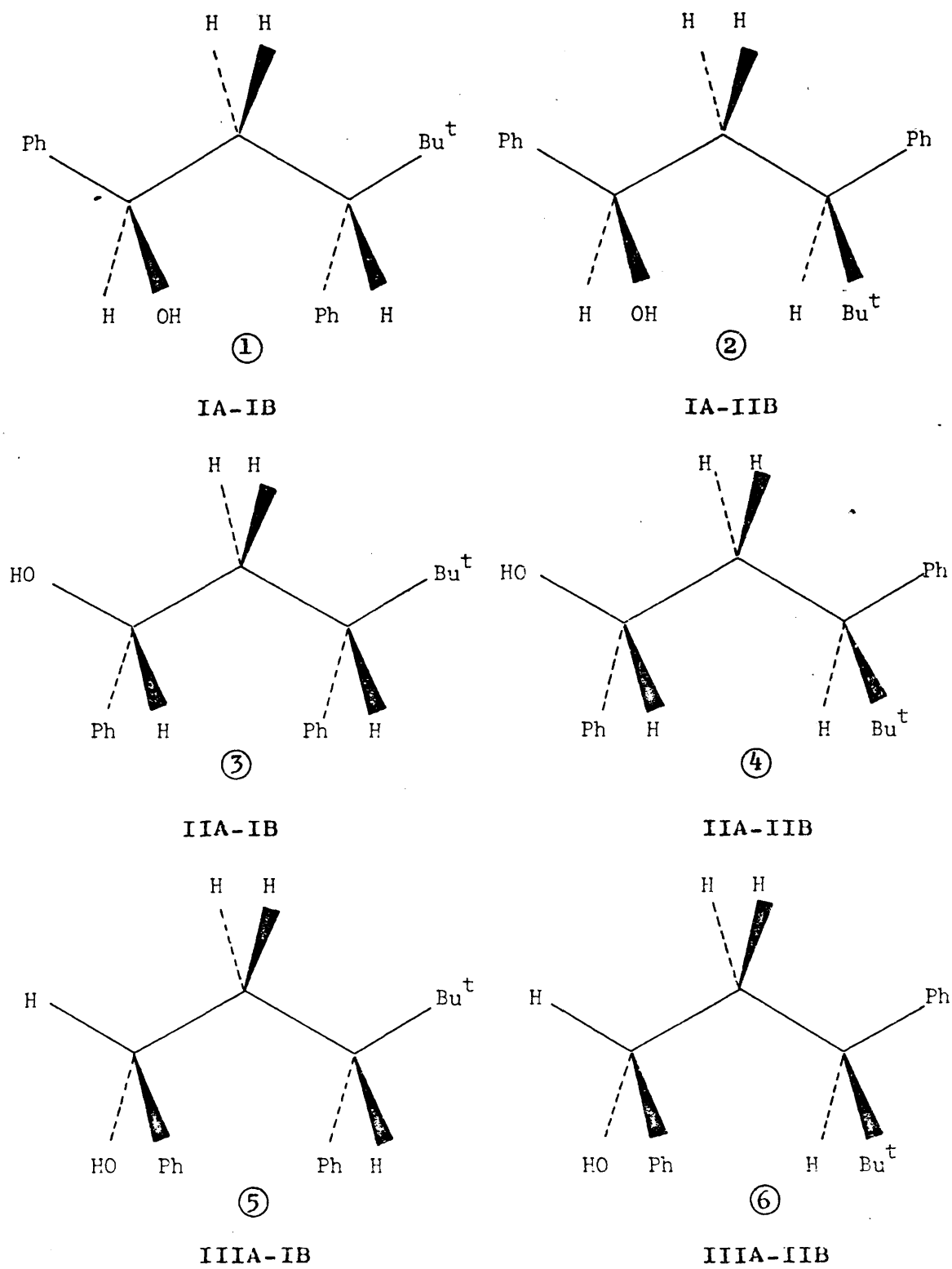
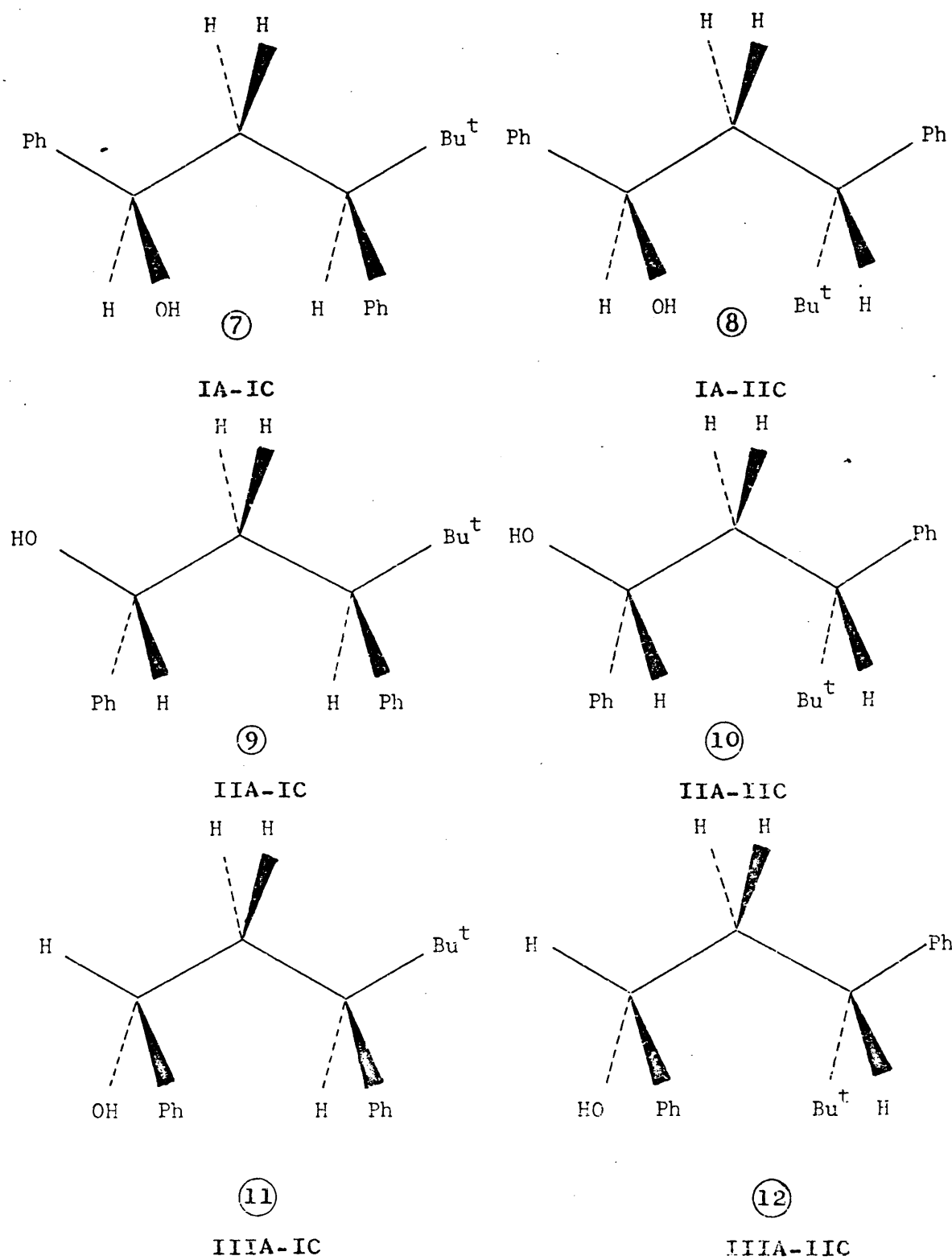


Figura 6.



Isómero tree

Figura 7.

les para cada diastereómero.

2.2 Método propuesto.

Debido a la imposibilidad de incluir en esta memoria un cálculo riguroso mediante el método de Westheimer-Hendrickson-Wibery (13)(14) debido a la complejidad del sistema, hemos estimado las energías de interacción presentes en cada conformero ①-⑫ (Figuras 6 y 7) por identificación o comparación con los datos bibliográficos existentes para un modelo razonablemente parecido.

Hemos utilizado como modelo la conformación silla de los sistemas ciclohexánicos, toda vez que la distribución espacial de los enlaces correspondientes a tres carbonos de los seis que integran el esqueleto cíclico del sistema es idéntica a la de los sistemas propánicos en conformación perfectamente alternada (Figuras 4 y 5) por lo que las interacciones estéricas 1,3-paralelas presentes en dichos sistemas son análogas a las interacciones 1,3-sin-axiales de los sistemas ciclohexánicos.

Por otra parte, tenemos que tener en cuenta que la interacción 1,2-sesgada del grupo *ter*butilo con cualquier otro átomo o grupo X es equivalente a la interacción 1,3-paralela (Me-X), tal como puede apreciarse en la

Figura 8.

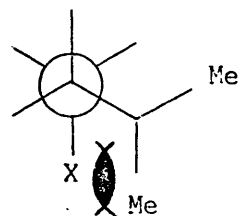
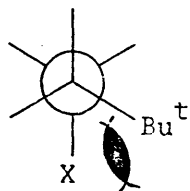


Figura 8.

2.3 Elección de los valores de las energías de interacción.

Las interacciones $(X-H)_{1,3\text{-sin-axial}}$, que se presentan en los sistemas ciclohexánicos se determinan por medida de la variación de energía libre del equilibrio representado en la Figura 9, siendo:

$$K = \frac{(X)_e}{(X)_a} = e^{-\frac{\Delta G_X^0}{RT}} \quad /1/$$

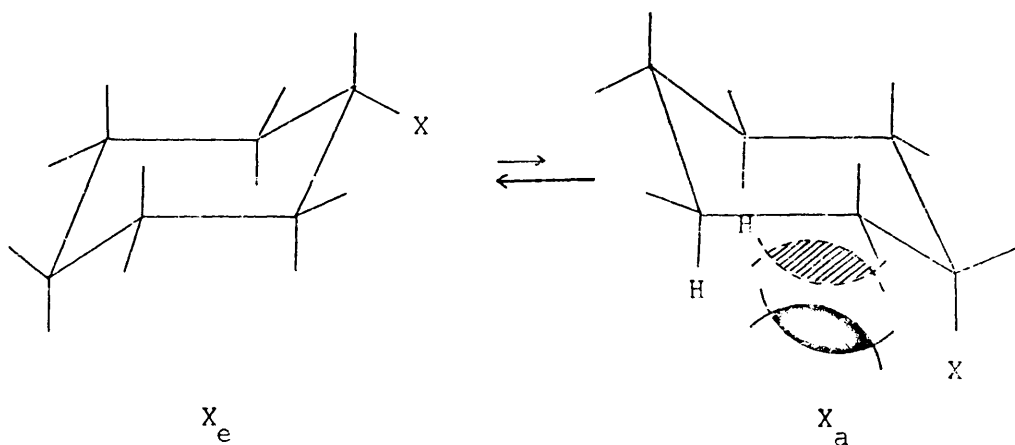


Figura 9.

Se admite que el término energético ΔG_X^0 , conocido con el nombre de energía libre conformacional del grupo X^* , representa la suma de dos interacciones estéri

(*) Normalmente, ΔG_X^0 está referida a las condiciones standard de presión y temperatura (1 atm., 25°C).

cas (X-H)_{1,3-paralelas}, presentes en X_a y que no se presentan en X_e, es decir:

$$(X-H)_{1,3-\underline{\text{sin}}\text{-axial}} = \frac{\Delta G_X^o}{2} \quad /2/$$

En consecuencia, la determinación experimental de la constante de equilibrio permite calcular la diferencia de energía libre entre ambas conformaciones, ΔG_X^o , con lo que se puede conocer la energía de interacción estérica 1,3-sin-axial entre el átomo X y un átomo de hidrógeno.

En la Tabla 3 se recogen las distintas interacciones estéricas 1,3-paralelas que se presentan en los conformeros 1-12 (Figura 5 y 6), excepto las que presenta el grupo terbutilo con el resto de la molécula*, junto con su equivalencia energética y las referencias bibliográficas correspondientes a las interacciones 1,3-sin-axiales equivalentes.

(*) La estimación del contenido energético de las interacciones del grupo terbutilo se describe específicamente más adelante.

TABLA 3

Interacciones 1,3-paralelas	Valores estimados (kcal/mol)	Referencias
(Ph - H)	$1,50 \pm 0,05$	17
(Me - H)	$0,85 \pm 0,05$	17
(OH - H) ^a	$0,30 \pm 0,05$	17
(Ph - OH) ^{a,b}	3,1	-
(Ph - Ph) ^b	5,3	-

^aEl valor de la energía conformacional del grupo hidroxilo depende del disolvente y de la concentración. El valor que hemos recogido, se deriva de los datos para ΔG_{OH}^0 en disolventes apróticos, determinados por Chiurdoglu (0,13 M/CCl₄) (15) y Eliel (0,20 M/C₆H₁₂) (16), y, en sentido estricto, válidos únicamente para las condiciones experimentales de dilución y disolvente bajo las que ha sido determinado.

^bLos valores mínimos recogidos han sido estimados con la regla empírica $(X-Y)_{1,3-\text{sin-axial}} \leq 0,87(\Delta G_X^0 + \Delta G_Y^0)$, enunciada por F. Fernández y R. Pérez Ossorio (11).

2.4. Estimación de las energías libres conformacionales.

Para estimar el contenido de energía libre de un conformero dado, hemos supuesto válidas las siguientes premisas:

a) Que se cumple el principio de aditividad de las energías de interacción. Esta aproximación es razonable (1, pp 53-54) ya que ha sido comprobada experimentalmente su validez en los sistemas ciclohexánicos 1,4-disustituidos (18)(19)(20); la diferencia entre el valor experimental y el valor calculado por aplicación del principio de aditividad es un poco mayor en el caso de los derivados 1,3-disustituidos (18)(19)(21) y mucho mayor en los sistemas ciclohexánicos 1,2-disustituidos (18). Todos estos datos parecen indicar que el principio de aditividad se cumple tanto peor cuanto mayor es el apiñamiento estérico del sistema.

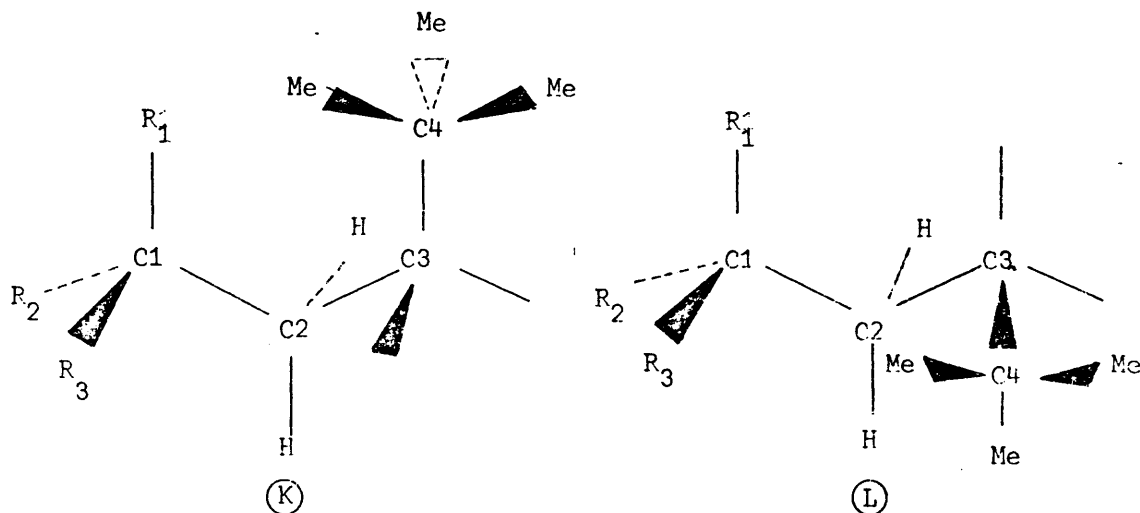
En nuestro caso, nos parece razonable la aplicación del principio de aditividad porque en aquellos conformeros en los que se presenta más de una interacción 1,3-paralela los grupos se encuentran situados a distinto lado del plano definido por los enlaces C1-C2 y C2-C3, y en oposiciones opuestas, (conformeros ①, ④, ⑧ y ⑨) por lo que el apiñamiento estérico no es muy acusado o bien se encuentran al mismo lado del plano definido por los dos enlaces C-H del grupo metileno dos de los tres gru

pos que interaccionan (confórmeros ⑤, ⑥, ⑪ y ⑫) y aunque esta situación supone un mayor apiñamiento estérico, como se trata de los confórmeros con mayor contenido energético, el error cometido al aplicar el principio de aditividad es despreciable, ya que dichos confórmeros no participan, prácticamente, en el equilibrio conformacional.

b) Variación prácticamente nula con la temperatura de las energías libres de interacción estérica 1,3-sin-axiales. Estas se determinan, habitualmente, a la temperatura ambiente de 25°C; a nosotros nos interesaba aplicarlas para conocer la distribución conformacional a 30°C (temperatura a la que habían sido registrados los espectros de RMN); ahora bien, para aquellos casos en que está descrito el valor del componente entrópico de una energía libre conformacional en sistemas ciclohexánicos (22,23,24), una variación de $\pm 5^\circ\text{C}$ supone una variación inferior a $\pm 0,016$ kcal/mol, totalmente despreciable frente a la indeterminación con que admitimos los valores de las distintas energías libres conformacionales.

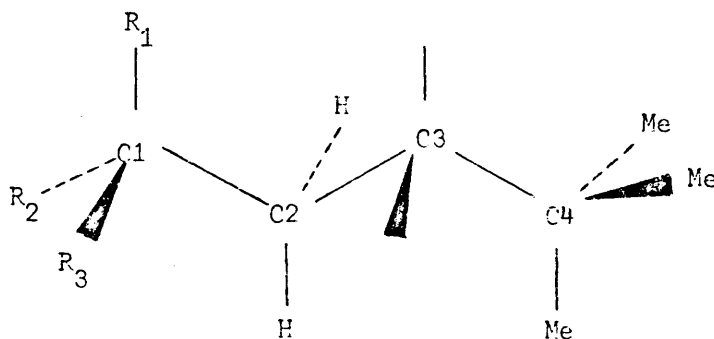
Por lo tanto, la suma de las energías libres correspondientes a las interacciones estéricas 1,3-paralelas que se presentan en cada confórmero expresará el contenido energético total de cada uno de ellos, respecto a un mismo nivel de referencia, correspondiente a una estructura hipotética que no presentara ninguna interacción.

Las interacciones estéricas del grupo terbutilo con el resto de la molécula las hemos explicitado en cada caso (Figura 10) teniendo en cuenta el desarrollo espacial del mismo y las hemos asimilado a interacciones 1,3-paralelas entre grupos.



disposición espacial relativa del grupo terbutilo en los con fórmeros ⑧, ⑩ y ⑫.

disposición espacial relativa del grupo terbutilo en los con fórmeros ②, ④ y ⑥.



disposición espacial relativa del grupo terbutilo en los con fórmeros ①, ③, ⑤, ⑦, ⑨ y ⑪.

Figura 10.

En la Tabla 4 hemos recogido las repulsiones es
téricas del grupo terbutilo presentes en la disposición de
tipo K.

TABLA 4

Repulsiones estéricas del grupo terbutilo presentes en la
disposición del tipo K (Figura 10).

Interacciones 1,3-paralelas presentes*		$\left[(C4-Me) \leftrightarrow (C1-C2) \right] + \left[(C1-R_1) \leftrightarrow (C3-C4) \right] + \left[(C4-Me) \leftrightarrow (C2-H) \right]$		
Confórmers en los que están presentes		⑧	⑩	⑫
Naturaleza de los sustituyentes	R_1	H	Ph	OH
	R_2	Ph	OH	H
	R_3	OH	H	Ph

(*) En esta Tabla y en las siguientes se indican explícitamente, para mayor claridad los
enlaces paralelos que corresponden a los grupos (átomos) que interaccionan.

En la Tabla 5 han sido reseñadas las repulsiones estéricas del grupo terbutilo presentes en la disposición del tipo L.

TABLA 5

Repulsiones estéricas del grupo terbutilo presentes en la disposición del tipo L (Figura 10).

Interacciones 1,3-paralelas		$[(C4-Me) \leftrightarrow (C1-C2)] + [(C1-R_3) \leftrightarrow (C3-C4)] + [(C4-Me) \leftrightarrow (C2-H)]$		
Conformeros en los que se presentan		②	④	⑥
Naturaleza de los sustituyentes	R_1	H	Ph	OH
	R_2	Ph	OH	H
	R_3	OH	H	Ph

Finalmente, las interacciones estéricas debidas al grupo terbutilo en la disposición del tipo M (Figura 9) corresponden a dos repulsiones estéricas $[(C4-Me) \leftrightarrow (C2-H)]$, equivalentes a dos interacciones 1,3-paralelas ($Me \leftrightarrow H$).

La repulsión estérica $[(C4-Me) \leftrightarrow (C1-C2)]$ la hemos asimilado, en una primera aproximación, a una interacción 1,3-paralela ($Me \leftrightarrow Me$) cuyo contenido energético es

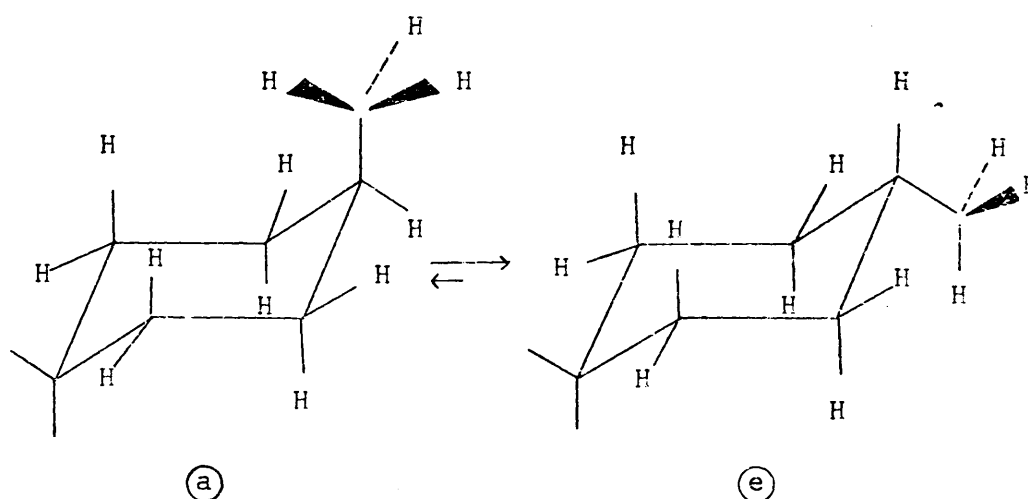
tá descrito como 3,7 kcal/mol (17).

La interacción del tipo $[(C1-R_1) \leftrightarrow (C3-C4)]_{1,3}$, o $[(C1-R_3) \leftrightarrow (C3-C4)]_{1,3}$ depende de la naturaleza de R_1 (o R_3). Si el átomo de R_1 (o R_3) por el que se encuentra unido al C1 es un átomo de carbono, el valor de la interacción debe ser igual o superior a la interacción $[(C4-Me) \leftrightarrow (C1-C2)]_{1,3}$ por lo que, en una primera aproximación, le hemos asimilado el valor mínimo correspondiente a una interacción $(Me \leftrightarrow Me)_{1,3}$ -paralela.

En el caso de que se trate de un átomo de oxígeno su estimación es mucho más difícil. Dado que, en sistemas ciclohexánicos, la interacción $(Me \leftrightarrow OH)_{1,3}$ -paralela, en disolventes apróticos, corresponde a 2,0 kcal/mol (25,26), el valor $[(C1-O) \leftrightarrow (C3-C4)]_{1,3}$ se ha estimado como no menor de 2,5 kcal/mol. En todo caso, la imprecisión que lleva consigo esta estimación no supone demasiado problema ya que los conformeros que presentan tal interacción presentan también otras altamente inestabilizantes, por lo que la participación de los mismos en el equilibrio conformacional es despreciable.

Si R_1 (o R_3) es un átomo de hidrógeno (conformeros ④ y ⑧) la repulsión queda reducida a una interacción del tipo $[(C1-H) \leftrightarrow (C3-C4)]_{1,3}$ cuya estimación la hemos realizado como sigue.

Hemos elegido como sistema de referencia el equilibrio conformacional de las dos formas de silla del metilciclohexano (Figura 11) cuya diferencia de energía libre está bien determinada como 1,7 kcal/mol (27). En la propia figura hemos explicitado las interacciones 1,3-paralelas entre enlaces (C-C) y (C-H) en las que se podría desglosar la parte diferencial de la energía libre de cada conformero.



$$G_{Me}^0 = G_a^0 - G_e^0 = 1,7 \text{ kcal/mol}$$

$$\begin{array}{l}
 \overline{G_a^0} \\
 + 2 \left[(C-H) - (C-H) \right]_{1,3} \\
 + 2 \left[(C-H) - (C-C) \right]_{1,3} \\
 + 2 \left[(C-H) - (C-H) \right]_{1,3}
 \end{array}$$

$$\begin{array}{l}
 \overline{G_e^0} \\
 + 2 \left[(C-H) - (C-H) \right]_{1,3} \\
 + 2 \left[(C-H) - (C-H) \right]_{1,3} \\
 + 2 \left[(C-H) - (C-H) \right]_{1,3}
 \end{array}$$

Figura 11.

De aquí, puede deducirse $\Delta G_{Me}^o = 4 \left[(C-H) \leftrightarrow (C-C) \right]_{1,3} - 4 \left[(C-H) \leftrightarrow (C-H) \right]_{1,3}$ con lo que:

$$\left[(C-C) \leftrightarrow (C-H) \right]_{1,3} - \left[(C-H) \leftrightarrow (C-H) \right]_{1,3} = 0,40 \text{ kcal/mol}$$

/3/

Ahora bien, si tenemos en cuenta que el contenido energético de la interacción $\left[(C-H) \leftrightarrow (C-H) \right]_{1,3}$ es nulo (1;pp 13-26), se deduce para la interacción $\left[(C-C) \leftrightarrow (C-H) \right]_{1,3}$ un contenido energético aproximado de 0,40 kcal/mol.

De acuerdo con lo expuesto anteriormente, hemos recogido en las Tablas 6 y 7 las interacciones 1,3-paralelas presentes en los conformeros de los isómeros eritro y treo considerados en las Figuras 6 .

TABLA 6

Estimación de las energías libres conformacionales
del isómero eritro.

Confórmero	Interacciones 1,3-paralelas ^a	Valores estimados (kcal/mol)	Energía libre conformacional (kcal/mol)
1	(Me ↔ H) + (Ph ↔ H) + (OH ↔ H)	0,85 + 1,50 + 0,30	2,65 ± 0,15
2	$\left[(C4-Me) \leftrightarrow (C1-C2) \right] +$ $+ \left[(C1-O) \leftrightarrow (C3-C4) \right]$	≥ 3,7 + ≥ 2,5	≥ 6,2
3	(Me ↔ H) + (Ph ↔ Ph)	0,85 + ≥ 5,2	≥ 6,05
4	(Ph ↔ H) + $\left[(C-C) \leftrightarrow (C-H) \right]$ + $\left[(C4-Me) \leftrightarrow (C1-C2) \right]$	1,50 + 0,40 + 3,70	≥ 5,60
5	(Me ↔ H) + (Ph ↔ H) + + (Ph ↔ OH)	0,85 + 1,50 + + ≥ 3,1	≥ 5,45
6	(OH ↔ H) + $\left[(C-C) \leftrightarrow (C-C) \right]$ + $\left[(C4-Me) \leftrightarrow (C1-C2) \right]$	0,30 + ≥ 3,7 + ≥ 3,7	≥ 7,7

^a Todos los confórmeros presentan, además de las reseñadas, una interacción estérica $\left[(C4-Me) \leftrightarrow (C2-H) \right]_{1,3}$ y dos interacciones (Ph-H)_{1,3}-paralela equivalentes a las interacciones 1,2-sesgadas (Ph-Me) que provienen del desarrollo espacial del grupo terbutilo. Al ser comunes a todos ellos, su consideración no influye en la distribución conformacional.

TABLA 7

Estimación de las energías libres conformacionales
del isómero treeo.

Confórmero	Interacciones 1,3-paralelas ^a	Valores estimados (kcal/mol)	Energía libre conformacional (kcal/mol)
7	(Me - H) + (Ph - OH)	0,85 + $\geq 3,1$	$\geq 3,95$
8	(H - OH) + [(C-C) - (C-H)] + [(C4-Me) - (C1-C2)]	0,30 + 0,40 + + $\geq 3,7$	$\geq 4,40$
9	(Me - H) + 2(Ph - H)	0,85 + 1,50 + 1,50	3,85 \pm 0,15
10	[(C4-Me) - (C1-C2)] + + [(C3-C4) - (C1-C(Ar))]	$\geq 3,7$ + $\geq 3,7$	$\geq 7,4$
11	(Me - H) + (Ph - Ph) + + (H - OH)	0,85 + $\geq 5,2$ + 0,30	$\geq 6,35$
12	[(C4-Me) - (C1-C2)] + + [(C1-O) - (C3-C4)]	$\geq 3,7$ + $\geq 2,5$	$\geq 6,2$

^a Ver pie de la tabla 6

Puede comprobarse ahora que la aplicación de estos mismos criterios al cómputo de la energía libre conformacional de aquellos conformeros correspondientes a la conformación IIIA del sistema rotacional C1-C2 (Figura 1), hubiera conducido a valores excesivamente grandes.

En las Tablas 8 y 9 se indica el contenido de energía libre de los tres conformeros de menor contenido energético de los diastereómeros eritro y treo, respectivamente.

TABLA 8

Energías libres de los conformeros de menor contenido energético del isómero eritro.

Confórmero	Energía libre conformacional (kcal/mol)
①	$2,65 \pm 0,15$
④	$\gg 5,60$
⑤	$\gg 5,45$

TABLA 9

Energías libres de los conformeros de menor contenido energético del isómero treo.

Conformero	Energía libre conformacional (kcal/mol)
⑦	$\geq 3,95$
⑧	$\geq 4,40$
⑨	$3,85 \pm 0,15$

2.5. Estimación de las poblaciones conformacionales.

El cálculo de las poblaciones conformacionales para cada diastereómero resulta inmediato ya que:

$$N_i = \frac{\exp(-G_i/RT)}{\sum_i \exp(-G_i/RT)} \quad /4/$$

siendo N_i la población conformacional del conformero i , expresada como fracción molar.

En la Tabla 10 se presentan los valores de las poblaciones conformacionales para cada diastereómero, introduciendo los valores de las energías libres conforma -

cionales (Tablas 8 y 9) en la ecuación /4/. Se han calculado, asimismo, los intervalos probables de variación de tales poblaciones, en función de la indeterminación admitida para los valores de dichas energías*, combinando de todas las maneras posibles los valores máximos y mínimos de estas.

TABLA 10

Poblaciones conformacionales estimadas para los isómeros eritro y treo.

Diastereómero	Confórmero	Ni(valor medio)
ERITRO	①	0,989 \pm 0,010
	④	0,005 \pm 0,004
	⑤	0,006 \pm 0,005
TREO	⑦	0,260 \pm 0,160
	⑧	0,140 \pm 0,110
	⑨	0,600 \pm 0,220

(*) Las energías para las que sólo hemos podido estimar un valor mínimo hemos admitido una variación de 1 kcal/mol.

2.6. Conclusiones.

El isómero eritro se presenta, prácticamente, en una única conformación (① ; Figura 6), mientras que el isómero treo está constituido por una mezcla de tres conforméromos en cantidades comparables (⑦ , ⑧ , ⑨ ; Figura 7).

Esta conclusión está basada en los valores mínimos estimados para las interacciones (Ph-OH)_{1,3}-paralela y las correspondientes al grupo terbutilo. Debe entenderse, por lo tanto, que para valores superiores de las mismas, disminuirán las poblaciones de los conforméromos ⑦ y ⑧ , y aumentará la del conforméromo ⑨ .

3. ANALISIS CONFORMACIONAL Y PROPIEDADES ESPECTROSCOPICAS DE RMN.

La aplicación de la técnica de RMN en el estudio del análisis conformacional permite resolver el problema de la asignación de configuraciones relativas, por análisis de las constantes de acoplamiento vecinales de cada uno de los isómeros. Para ello se utiliza la relación que existe entre el parámetro protónico observado en un isómero y el valor del mismo en cada uno de los confórmeros que participan en el equilibrio conformacional de dicho isómero, a través de la ecuación /5/, deducida independientemente por Winstein y Holness (28) y Eliel y Luckach (29).

$$P_{\text{observado}} = \sum_i N_i \cdot P_i \quad /5/$$

en la que P_i es el parámetro magnético protónico individualizado -desplazamiento químico, constante de acoplamiento, etc.- para el confórmero i ; N_i , la población conformacional, expresada como fracción molar, del confórmero i y $P_{\text{observado}}$ es el valor experimental registrado para el parámetro magnético protónico correspondiente.

La aplicación de la ecuación /5/ es correcta siempre que se cumplan dos requisitos fundamentales:

a) La velocidad de intercambio de unos confórmeros en otros debe ser considerablemente superior a la velocidad

con que transcurre el fenómeno sobre el que se asienta la espectroscopía de RMN.

b) El tiempo de transición entre los confórmeros tiene que ser pequeño comparado con el tiempo de residencia de cada confórmero.

En nuestro caso hemos registrado los espectros de ambos diastereómeros a la temperatura de 303° K ; ahora bien, es un hecho comprobado que en el caso de sistemas acíclicos perhalogenados es necesario trabajar a 263° K , (30) (31) para poder apreciar en el espectro las señales individuales de cada confórmero, por lo que la temperatura de trabajo asegura el cumplimiento de las dos limitaciones indicadas.

3.1. Análisis de los espectros.

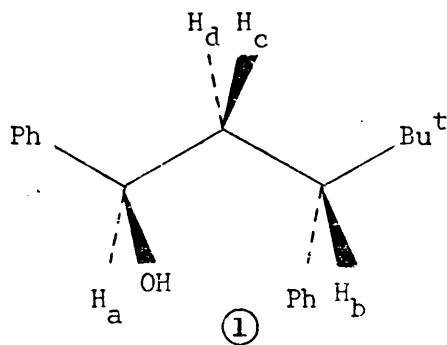
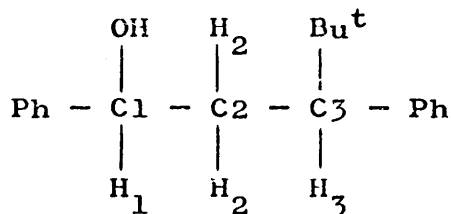
3.1.1. Condiciones de registro.

Los espectros de RMN de ambos diastereómeros se registraron en un espectrómetro de 100 MHz de alta resolución Varian, modelo XL-100*. Se emplearon disoluciones al 13% p/v (0,56 M) en COCl_2 , mantenidas a 303°K y con tetrametilsilano al 1% como referencia interna.

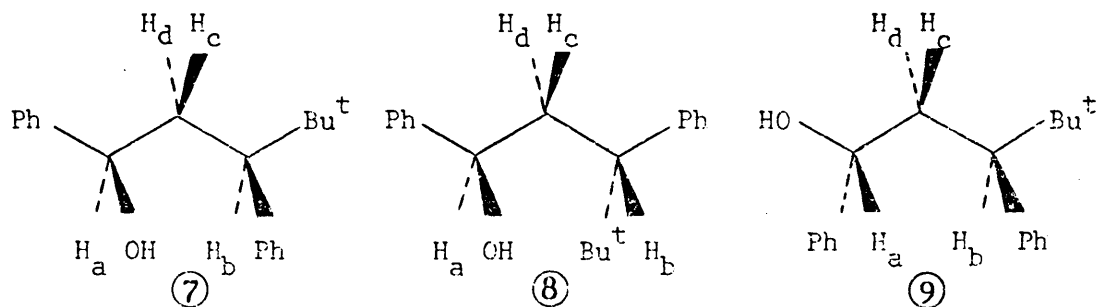
(*) Agradecemos al Dr. D. Antonio Alemany el registro de dichos espectros.

3.1.2. Análisis de los espectros.

En la figura 12 se recogen los confórmeros significativos de los diastereómeros eritro y treo del 1,3-difenil-4,4-dimetil-pentanol-1, de acuerdo con los resultados del análisis conformacional llevado a cabo a partir de las energías de interacción (sección 2.5), así como la nomenclatura empleada de aquí en adelante para designar los distintos átomos de hidrógeno y de carbono que constituyen la cadena alifática, salvo los que integran el terbutilo.



ERITRO



TREO

Figura 12.

En la Tabla 11 hemos recogido los parámetros magnéticos protónicos -desplazamientos químicos (escala δ) y constantes de acoplamiento- de los isómeros α y β del 1,3-difenil-4,4-dimetil-pentanol-1.

TABLA 11

Parámetros magnéticos protónicos de los isómeros α y β del 1,3-difenil-4,4-dimetil-pentanol-1.

Desplazamientos químicos	Isómero α	Isómero β	Constantes de acoplamiento	Isómero α	Isómero β
	δ (ppm)	δ (ppm)		$J(H_{\alpha})$	$J(H_{\beta})$
H_1	$4,1908 \pm 0,0003$	$4,1757 \pm 0,0004$	J_{13}	$-0,20 \pm 0,04$	0,00
H_3	$2,7956 \pm 0,0003$	$1,9167 \pm 0,0005$	J_{12}	$10,62 \pm 0,07$	$4,70 \pm 0,03$
H_2	$2,0658 \pm 0,0003$	$2,3128 \pm 0,0007$	$J_{12'}$	$2,29 \pm 0,06$	$9,97 \pm 0,02$
$H_{2'}$	$1,9724 \pm 0,0005$	$2,1672 \pm 0,0006$	J_{32}	$3,03 \pm 0,07$	$12,30 \pm 0,09$
$-C(CH_3)_3$	$0,286 \pm 0,002$	$0,775 \pm 0,002$	$J_{32'}$	$12,46 \pm 0,07$	$2,74 \pm 0,10$
-Ph	$7,200 \pm 0,002$	$7,129 \pm 0,002^*$	$J_{22'}$	$-14,23 \pm 0,07$	$-13,07 \pm 0,07$
-OH	$1,720 \pm 0,002$	$1,862 \pm 0,002$	-	-	-

(*) El desplazamiento químico tabulado correspondiente a los diez protones aromáticos del isómero β se refiere al centro del multiplete complejo que originan entre 7,398 y 6,860 ppm.

La asignación de protones a grupos de líneas es inmediata, si se tiene en cuenta el número y la electronegatividad de los sustituyentes de los carbonos 1 y 3 (es decir, $H_1 \equiv H_a$, $H_3 \equiv H_b$) salvo la doble alternativa de asignación de los protones metilénicos c y d (es decir, para cada isómero $H_c \equiv H_2$ y $H_d \equiv H_2'$, o bien $H_c \equiv H_2'$ y $H_d \equiv H_2$). Este problema se resuelve simultáneamente al de la asignación de configuraciones a los isómeros (sección 3.2.6).

Los parámetros magnéticos protónicos de mayor interés para realizar la asignación de configuraciones son las constantes de acoplamiento vecinales de los protones unidos a los carbonos 1,2 y 3 (Figura 12). No se han considerado los acoplamientos de los protones aromáticos con sus protones bencílicos correspondientes y los del protón hidroxílico (los acoplamientos de este último no se observan) por lo que queda un sistema de cuatro spines del tipo ABCD, para cuya resolución se llevó a cabo un análisis completo con ayuda de los programas NMRI^{*} y NMREN^{*} (32), empleando como datos las frecuencias de las líneas de los agrupamientos correspondientes a los protones H_a, H_b, H_c y H_d de cada isómero.

(*) En colaboración con el Dr. D. Manuel Rico Sarompas, Investigador del Instituto de Química Física Recasolano del C.S.I.C. y Jefe del Servicio de Espectroscopía de RMN de la Facultad de Ciencias, Universidad Complutense, Madrid.

En las Tablas 12 y 13 se recogen las frecuencias experimentales del agrupamiento ABCD y las frecuencias calculadas, junto con la desviación absoluta entre las frecuencias calculadas y observadas para los isómeros α y β del 1,3-difenil-4,4-dimetil-pentanol-1.

TABLA 12

Frecuencias observadas y calculadas del sistema ABCD
para el isómero a .

Protones	Frecuencias experimentales (Hz)	Frecuencias calculadas (Hz)	Desviación absoluta (Hz)
H ₂ y H ₂ '	178,50	178,52	0,02
	182,10	182,10	0,00
	192,60	192,68	0,08
	—	193,24	—
	196,10	196,16	0,06
	196,10	196,25	0,15
	202,20	202,08	0,12
	202,20	202,18	0,02
	205,40	205,47	0,07
	207,50	207,40	0,10
	209,70	209,74	0,04
	—	210,31	—
	219,60	219,62	0,02
	223,90	223,89	0,01
	—	260,08	—
	—	264,35	—
H ₁	272,40	272,30	0,10
	272,40	272,48	0,08
	276,57	276,58	0,01
	273,56	278,40	0,16
	282,09	281,98	0,11
	283,42	283,45	0,03
	287,68	287,72	0,04
	287,68	287,90	0,22
	—	296,03	—
	—	299,94	—
H ₃	—	398,81	—
	—	403,85	—
	412,80	412,69	0,11
	412,80	412,87	0,07
	416,50	416,44	0,06
	417,70	417,91	0,21
	420,30	420,35	0,05
	422,30	422,17	0,13
	425,70	425,57	0,23
	425,70	425,75	0,05
	—	434,40	—

TABLA 13

Frecuencias observadas y calculadas del sistema ABCD
para el isómero 8.

Protones	Frecuencias experimentales (Hz)	Frecuencias calculadas (Hz)	Desviación absoluta (Hz)
H ₂ y H ₂ '	178,50	178,52	0,02
	182,10	182,10	0,00
	192,60	192,68	0,08
	-	193,24	-
	196,10	196,16	0,06
	196,10	196,25	0,15
	202,20	202,08	0,12
	202,20	202,18	0,02
	205,40	205,47	0,07
	207,50	207,40	0,10
	209,72	209,74	0,02
	-	210,31	-
	219,60	219,62	0,02
	223,90	223,89	0,01
	-	260,08	-
	-	264,35	-
H ₁	272,40	272,30	0,10
	272,40	272,48	0,08
	276,60	276,58	0,02
	278,60	278,40	0,20
	282,10	281,98	0,12
	283,40	283,45	0,05
	287,70	287,72	0,02
	287,70	287,90	0,20
	-	296,03	-
	-	299,94	-
H ₃	-	398,81	-
	-	403,85	-
	412,80	412,69	0,11
	412,80	412,87	0,07
	416,50	416,44	0,06
	417,70	417,91	0,21
	420,30	420,35	0,05
	422,30	422,17	0,13
	425,70	425,57	0,13
	425,70	425,75	0,05
	-	434,40	0,05

El error cometido en la medida de las frecuencias ha sido estimado en $\pm 0,2$ Hz y la desviación máxima absoluta entre las frecuencias observadas y calculadas fue, en el caso del isómero α de $0,23$ Hz y la desviación media de $0,08$ Hz, mientras que para el isómero β fueron, respectivamente, de $0,21$ Hz y $0,08$ Hz.

3.2. Determinación de las poblaciones conformacionales y asignación de las configuraciones relativas a partir de las constantes de acoplamiento vecinales.

3.2.1. Aspectos previos.

Como ya hemos indicado anteriormente (sección 2) vamos a considerar las conformaciones alternadas entre las que existe un equilibrio de interconversión rápido por lo que es factible la utilización de la ecuación /5/ que, aplicada a las constantes de acoplamiento vecinales, se transforma en la ecuación /5a/ :

$$J_{\text{observada}} = \sum N_i J_i^0 \quad /5a/$$

en la que $J_{\text{observada}}$ es la constante de acoplamiento experimental; N_i , la población, expresada como fracción molar, de un conformero dado, i , y J_i^0 , la constante de acoplamiento correspondiente a dicho conformero.

En principio, si dispusiéramos de valores de ga rantía para las J_i^O , el número de poblaciones conformacio- nales, N_i , que podrían ser determinadas vendría limitado únicamente por el número de las $J_{\text{observada}}$ que pudieran medirse. Es decir, puesto que para cada diastereómero exis- ten cuatro $J_{\text{observada}}$ vecinales -cuya dependencia con el desdoblamiento conformacional se puede explicitar- cabe plantear cuatro ecuaciones del tipo /5a/, que unidas a la condición:

$$\sum_i N_i = 1 \quad /6/$$

constituyen un sistema de cinco ecuaciones linealmente in- dependientes, y cinco sería el número máximo de poblacio- nes calculable a partir de las $J_{\text{observada}}$ vecinales.

En la práctica, sin embargo, no se dispone de las constantes de acoplamiento de cada confórmero por lo que se hace necesario estimarlas por comparación de cada confórmero con compuestos modelo o se han de evaluar a par- tir de las dependencias, determinadas empíricamente, de las constantes de acoplamiento vecinales con los ángulos die- dros -relación de Karplus- electronegatividad de los sus- tituyentes y orientación de los mismos.

Las etapas que se han seguido para resolver el problema planteado han sido las siguientes:

- a) Hemos considerado que las constantes de acoplamien

to vecinales de un sistema rotacional determinado, por ejemplo C1-C2, no dependen de la configuración del carbono exterior al mismo, por ejemplo C3. Esta aproximación nos parece correcta debido a que el efecto correspondiente, de existir, debe ser pequeño y, en todo caso, no se dispone de correlaciones de garantía para poder evaluarlo.

b) Hemos considerado que las constantes de acoplamiento antiperiplanares* no dependen de la orientación del sustituyente electronegativo del carbono asimétrico respecto del protón que se encuentra acoplado. Para el fragmento C1-C2 hemos elegido como constantes de acoplamiento modelo las constantes de acoplamiento experimentales correspondientes a dicho sistema rotacional del isómero que las presenta más extremas (habida cuenta de que el análisis conformacional previo indicaba que uno de los isómeros sería monoconformacional)**.

(*) Se definen como constantes de acoplamiento sinclinales, $J_{\text{HCCH}}^{\text{S}}$, las que se corresponden con ángulos diedros H-C-C-H de 60° , y como constantes de acoplamiento antiperiplanares las que se corresponden con ángulos diedros H-C-C-H de 180° .

(**) Esto en realidad, equivale ya a introducir una asignación configuracional para los dos isómeros. No obstante, para estar seguros de la objetividad del método hemos hecho unos cálculos paralelos, eligiendo las constantes de modelos bibliográficos rígidos razonablemente parecidos a nuestros conformeros. Siguiendo el método que describimos e introduciendo tales valores bibliográficos se llega a la misma asignación configuracional, y a valores de las poblaciones conformacionales (sistema rotacional C1-C2: conformeros 1, ⑦ y ⑧ (33) (34); conformero ⑨ (35, pág. 144); sistema rotacional C2-C3: conformero ⑧ (33) similares.

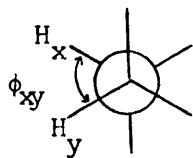
estimado las constantes de acoplamiento sinclinal "y anti periplanar" a partir de modelos bibliográficos rígidos es tructuralmente parecidos.

c) Una vez elegidas las constantes de acoplamiento sin clinal y antiperiplanares modelo de cada sistema rotacio-
nal, hemos pasado a calcular las poblaciones conformacio-
nales y las constantes de acoplamiento sinclinales modelo,
 J_i^{os} , para las dos posibles asignaciones de la configura-
ción relativa eritro y treo, considerando, para cada asig-
nación configuracional, la doble posibilidad de asignación
de los dos protones metilénicos H_c y H_d .

d) Finalmente, hemos basado la asignación de configu-
raciones y, por lo tanto, la identificación de los proto-
nes metilénicos, en la coherencia de los resultados obte-
nidos para las poblaciones conformacionales y constantes
de acoplamiento sinclinales modelo de ambos isómeros, de-
sechando las combinaciones para las que se obtenían valo-
res carentes de sentido físico.

3.2.2. Definición de las constantes de acoplamiento veci- nales modelo.

De acuerdo con la relación /7/, anunciada por
Karplus (36) para calcular la constante de acoplamiento
vecinal J_{xy} en un sistema del tipo



en función del ángulo diedro ϕ_{xy} , definido por los enlaces $H_y - C1$ y $H_x - C2$:

$$J_{xy} = A \cos^2 \phi_{xy} - B \cos \phi_{xy} + C \quad /7/$$

siendo

$$|A| > |B| \approx |C|$$

las constantes de acoplamiento vecinales antiperiplanares, $\phi_{xy} = 180^\circ$, son mayores que las constantes de acoplamiento vecinales sinclinales, $\phi_{xy} = 60^\circ$, por lo que, en todo caso, J_i^{os} será mayor que J_i^{oa} .

Un segundo factor que influye decisivamente en la magnitud de las constantes de acoplamiento vecinales es la electronegatividad de los sustituyentes, ya que ha sido establecido experimentalmente (35;pp. 53) (36) que las constantes de acoplamiento vecinales, tanto sinclinales como antiperiplanares, disminuyen al aumentar la electronegatividad de un sustituyente o el número de sustituyentes electronegativos. Ahora bien, la influencia de un sustituyente dado sobre una constante de acoplamiento sinclinal determinada no depende sólo de su electronegatividad sino también de su orientación respecto a los protones que se

encuentran acoplados, ya que la constante de acoplamiento vecinal sinclinal es menor cuando el sustituyente electronegativo R está en disposición antiperiplanar respecto de cualquiera de los protones acoplados (situación (I); Figura 13) que, cuando se encuentran en una orientación sinclinal (situación (II); Figura 13).



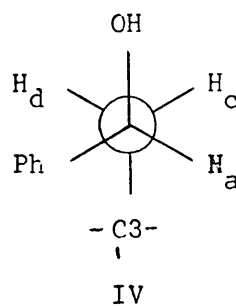
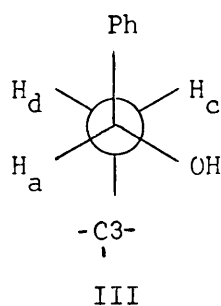
$$\left[J_{xy} \right]_I < \left[J_{xy} \right]_{II}$$

Figura 13.

Por lo tanto, las constantes de acoplamiento vecinales sinclinales y antiperiplanares del sistema rotacional C1-C2 serán menores que las constantes de acoplamiento homólogas del sistema rotacional C2-C3 ya que tenemos un grupo fenilo y un grupo hidroxilo unidos al C1, mientras que el C3 tiene como único sustituyente electronegativo un grupo fenilo. Asimismo, para un sistema rotacional dado, la constante de acoplamiento vecinal sinclinal menor será aquella que corresponda a una disposición espacial en la que un sustituyente electronegativo esté en una

disposición antiperiplanar respecto a uno de los protones que se acoplan.

Para el sistema rotacional C1-C2 se presentan dos disposiciones espaciales distintas III y IV, las cuales se han indicado en la Figura 14. Para este sistema rotacional la influencia del grupo hidroxilo será mucho más acusada que la del grupo fenilo, debido a la mayor electronegatividad del grupo hidroxilo, por lo que la constante de acoplamiento vecinal sinclinal correspondiente a la disposición III, (J_{C1-C2}^o) , será menor que la constante de acoplamiento sinclinal vecinal correspondiente a la disposición IV, (J_{C1-C2}^o) ; es decir:



confórmersos ①, ⑦ y ⑧

confórmero ⑨

Figura 14.

$$(J_{ad})_1 = (J_{ad})_7 = (J_{ad})_8 = (J_{C1-C2}^{os})$$

$$(J_{ac})_9 = (J_{C1-C2}^{os})'$$

siendo (J_{C1-C2}^{os}) menor que $(J_{C1-C2}^{os})'$.

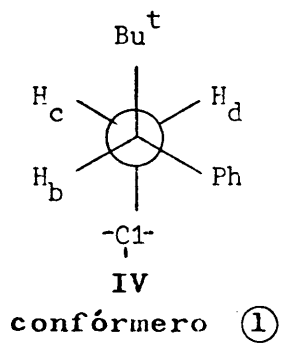
Las constantes de acoplamiento vecinales antiperiplanares deben ser prácticamente iguales ya que el efecto de orientación del sustituyente electronegativo debe ser pequeño y no se dispone de correlaciones de garantía para poder tenerlo en cuenta; no obstante, para clarificar el método vamos a emplear una notación distinta para las dos constantes antiperiplanares posibles.

$$(J_{ac})_1 = (J_{ac})_7 = (J_{ac})_8 = (J_{C1-C2}^{oa})$$

$$(J_{ad})_9 = (J_{C1-C2}^{os})'$$

Análogamente, para el sistema rotacional C2-C3 se presentan dos disposiciones espaciales (V y VI; Figura 15) en función de la orientación del grupo fenilo, para las que se pueden definir dos constantes de acoplamiento vecinales sinclinales distintas, (J_{C2-C3}^{os}) y $(J_{C2-C3}^{os})'$, y dos constantes de acoplamiento vecinales antiperiplanares prácticamente iguales, (J_{C2-C3}^{oa}) y $(J_{C2-C3}^{oa})'$.

ERITRO



TREO

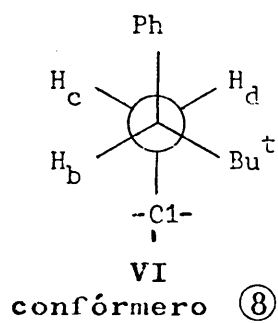
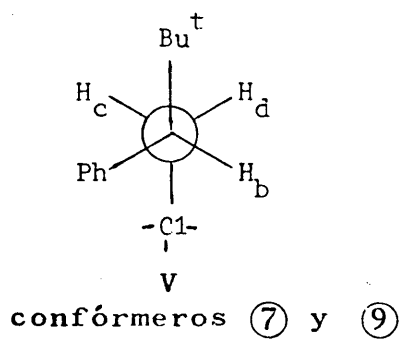


Figura 15.

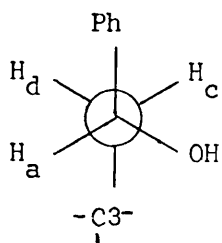
$$(J_{bc})_1 = (J_{bd})_7 = (J_{bd})_9 = (J_{C2-C3}^{os})$$

$$(J_{bc})_8 = (J_{C2-C3}^{os})'$$

$$(J_{bd})_1 = (J_{bd})_7 = (J_{bd})_9 = (J_{C2-C3}^{oa})$$

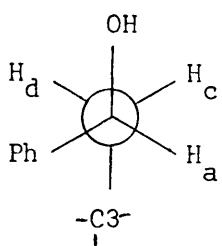
$$(J_{bd})_8 = (J_{C2-C3}^{oa})'$$

siendo (J_{C2-C3}^{os}) menor que $(J_{C2-C3}^{os})'$.

Sistema rotacional C1-C2.Confórmeros ①, ⑦ y ⑧Modelo definido.

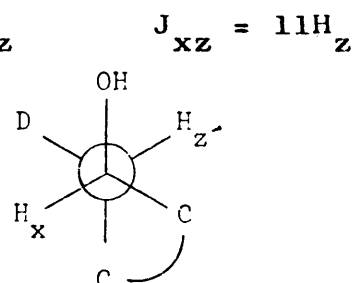
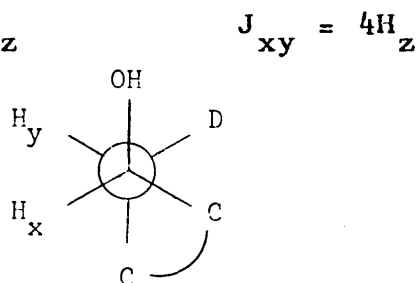
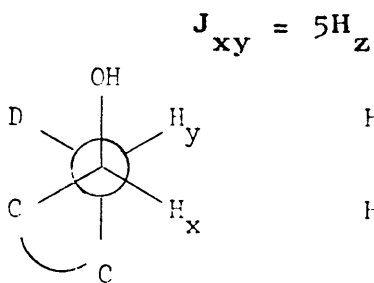
$$(J_{C1-C2}^{os}) = (J_{ad})_1 = (J_{ad})_7 = (J_{ad})_8$$

$$(J_{C1-C2}^{oa}) = (J_{ac})_1 = (J_{ac})_7 = (J_{ac})_8$$

Confórmero ⑨.Modelo definido.

$$(J_{C1-C2}^{os})' = (J_{ac})_9$$

$$(J_{C1-C2}^{oa})' = (J_{ad})_9$$

Modelos bibliográficos.

9, 12 - d₂-5 - an-
drostan-11-ol
(35, pág. 144)

2 - d₁-4,4-dimetil-
-colestán-3-ol
(35, pág. 144)

2 - d₁-4,4-dimetil-
-colestán-3-ol
(33, pág. 144)

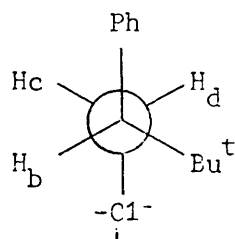
Como ya hemos indicado y justificado anteriormente, hemos elegido como constantes de acoplamiento modelo del sistema rotacional C1-C2 las constantes de acoplamiento experimentales extremas de dicho fragmento, es decir, $(J_{C1-C2}^{os}) = 2,29 \text{ Hz}$ y $(J_{C1-C2}^{oa}) = 10,62 \text{ Hz}$.

Sistema rotacional C2-C3.

Para el fragmento C2-C3 hemos estimado los valores probables de las constantes de acoplamiento vecinales modelo por comparación de una de las disposiciones espaciales de dicho sistema rotacional con los valores descritos en la bibliografía para moléculas rígidas que son, en parte, estructural y geoméricamente similares.

Confórmero ⑧.

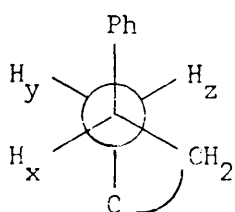
Modelo definido.



$$(J_{C2-C3}^{os})' = (J_{bc})_8$$

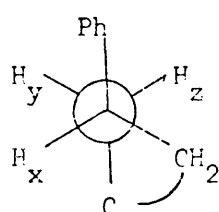
$$(J_{C2-C3}^{oa})' = (J_{bd})_8$$

Modelos bibliográficos.



$$\begin{aligned} J_{xy} &= 3,5 \text{ Hz} \\ J_{xz} &= 12,8 \text{ Hz} \end{aligned}$$

2,2-dimetil-4-fenil-
-valerolactona (33)



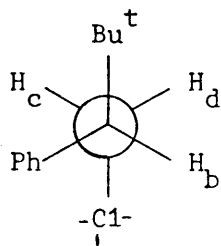
$$\begin{aligned} J_{xy} &= 3,5 \text{ Hz} \\ J_{xz} &= 12,6 \text{ Hz} \end{aligned}$$

5,5-dimetil-3-fenil-
-valerolactona (33)

Por lo tanto, hemos estimado la constante de acoplamiento vecinal sinclinal modelo como $(J_{C_2-C_3}^{os})' = 3,5 \pm 0,5$ Hz. La constante de acoplamiento antiperiplanar correspondiente, $(J_{C_2-C_3}^{oa})'$, debe tener un valor próximo a 12,7 Hz, habiéndose considerado $12,7 \pm 0,3$ Hz.

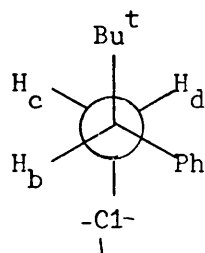
Confórmero ⑦ y ⑨.

Modelo definido.



Confórmero ①.

Modelo definido



$$(J_{C_2-C_3}^{os}) = (J_{bd})_7 = (J_{bd})_9 = (J_{bc})_1$$

$$(J_{C_2-C_3}^{oa}) = (J_{bc})_7 = (J_{bc})_9 = (J_{bd})_1$$

No hemos podido disponer de ningún modelo bibliográfico comparable a los modelos definidos, lo cual no es nada extraño ya que el modelo bibliográfico que más se aproximaría para considerar la constante de acoplamiento sinclinal sería un sistema ciclohexánico con un fenilo en posición axial, muy difícil de determinar en un sistema conformacionalmente móvil. Por otra parte, son muy escasos en la bibliografía los sistemas ciclohexánicos rígidos con un fenilo como sustituyente. No obstante, esto no

constituye ningún problema debido a que no es necesario introducir la constante de acoplamiento sinclinal modelo de estos confórmeros para llevar a cabo la asignación de configuraciones.

En la Tabla 14 se recogen los valores estimados para las constantes de acoplamiento vecinales modelo de to dos los confórmeros significativos de ambos isómeros.

TABLA 14

Valores estimados para las constantes de acoplamiento vecinales de los confórmeros significativos de los diastereómeros eritro y treo del 1,3-difenil-4,4-dimetil-pentanol-1.

Sistema rotacional	C1 - C2				C2 - C3			
Confórmeros	① , ⑦ y ⑧		⑨		① , ⑦ y ⑨		⑧	
Constantes definidas	(J_{C1-C2}^{os})	(J_{C1-C2}^{oa})	$(J_{C1-C2}^{os})'$	$(J_{C1-C2}^{oa})'$	(J_{C2-C3}^{os})	(J_{C2-C3}^{oa})	$(J_{C2-C3}^{os})'$	$(J_{C2-C3}^{oa})'$
Valores estimados (H_3)	$2,29 \pm 0,06$	$10,62 \pm 0,07$	$4,5 \pm 0,5$	$10,62 \pm 0,07$	-	$12,7 \pm 0,3$	$3,5 \pm 0,3$	$12,7 \pm 0,3$

3.2.3. Análisis de las constantes de acoplamiento vecinales experimentales: asignación de las configuraciones relativas.

3.2.3.1. Discusión del procedimiento utilizado.

Para resolver el problema de la asignación de configuraciones a los dos diastereómeros del 1,3-difenil-4,4-dimetil-pentanol-1, mediante el análisis de las constantes de acoplamiento vecinales experimentales se pueden seguir dos sistemáticas distintas.

a) Emplear como datos las poblaciones conformacionales calculadas a partir de las energías de interacción (sección 2.5) y todos los valores estimados para las constantes de acoplamiento sinclinales y antiperiplanares de los confórmeros significativos de ambos diastereómeros (sección 3.2.2). La asignación se haría por comparación de las constantes calculadas con las constantes de acoplamiento vecinales experimentales.

Este método presenta dos limitaciones muy significativas:

I) Es necesario introducir ocho valores de constantes de acoplamiento modelo, y para algunas de ellas no existir estimaciones suficientemente seguras.

II) Los valores de las poblaciones conformacio-

nales calculados a partir de las energías de interacción pueden ser relativamente poco fiables.

b) Utilizar como datos las constantes experimentales y cuatro valores de las constantes modelo, y calcular las poblaciones conformacionales y los valores de las restantes constantes modelo, para comparar todos los valores calculados con los deducidos por análisis conformacional en función de las energías de interacción y de estimaciones prévias, respectivamente.

Este método permite, a su vez, distintas posibilidades según sean las constantes modelo que se introduzcan como datos. De todas las matemáticamente posibles*, elegimos aquella que permite introducir las constantes modelo cuyo valor estimado nos parecía más seguro, a saber:

$$(J_{C1-C2}^{os}), (J_{C1-C2}^{oa}), (J_{C2-C3}^{os})', (J_{C2-C3}^{oa})'.$$

3.2.4. Desarrollo matemático.

Las cuatro constantes de acoplamiento vecinales del diastereómero treo (Figura 9) se pueden expresar, de

(*) No todas las combinaciones posibles de cuatro constantes modelo resultan aptas para resolver el sistema de ecuaciones. Algunas de ellas conducen a ecuaciones linealmente dependientes.

acuerdo con la ecuación /5a/, por las relaciones /8-9/ para el sistema rotacional C1-C2 y /10-11/ para el sistema rotacional C2-C3.

$$(J_{ac})_T = N_7(J_{ac})_7 + N_8(J_{ac})_8 + N_9(J_{ac})_9 \quad /8/$$

$$(J_{ad})_T = N_7(J_{ad})_7 + N_8(J_{ad})_8 + N_9(J_{ad})_9 \quad /9/$$

$$(J_{bc})_T = N_7(J_{bc})_7 + N_8(J_{bc})_8 + N_9(J_{bc})_9 \quad /10/$$

$$(J_{bd})_T = N_7(J_{bd})_7 + N_8(J_{bd})_8 + N_9(J_{bd})_9 \quad /11/$$

en las que el subíndice T se refiere al isómero treo.

De acuerdo con la definición de las constantes de acoplamiento vecinales modelo (sección 3.2.2) y la expresión /6/, las relaciones /8-11/ se transforman en las ecuaciones (12-15/.

$$(J_{ac})_T = (1-N_9)(J_{C1-C2}^{oa}) + N_9(J_{C1-C2}^{os}) \quad /12/$$

$$(J_{ad})_T = (1-N_9)(J_{C1-C2}^{os}) + N_9(J_{C1-C2}^{oa}) \quad /13/$$

$$(J_{bc})_T = (1-N_8)(J_{C2-C3}^{oa}) + N_8(J_{C2-C3}^{os}) \quad /14/$$

$$(J_{bd})_T = (1-N_8)(J_{C2-C3}^{os}) + N_8(J_{C2-C3}^{oa}) \quad /15/$$

Ahora bien, según hemos admitido antes:

$$(J_{C1-C2}^{oa}) \equiv (J_{C1-C2}^{oa})' \quad /16/$$

$$(J_{C2-C3}^{oa}) \equiv (J_{C2-C3}^{oa})' \quad /17/$$

Por lo tanto, disponemos para cada sistema rotacional, de un sistema de dos ecuaciones, /12-13/ y 14-15/, y dos incógnitas $(N_9, (J_{C1-C2}^{os})')$ y $(N_8, (J_{C2-C3}^{os}))$.

Las soluciones de dicho sistema de ecuaciones vienen expresadas por las ecuaciones /18-21/.

$$N_9 = \frac{(J_{ad})_T - (J_{C1-C2}^{os})}{(J_{C1-C2}^{oa}) - (J_{C1-C2}^{os})} \quad /18/$$

$$(J_{C1-C2}^{os})' = \frac{(J_{ac})_T - \left[(J_{C1-C2}^{oa}) - (J_{ad})_T \right] (J_{C1-C2}^{oa})}{(J_{ad})_T - (J_{C1-C2}^{os})} \quad /19/$$

$$N_8 = \frac{(J_{bc})_T - (J_{C2-C3}^{oa})}{(J_{C2-C3}^{os})' - (J_{C2-C3}^{oa})} \quad /20/$$

$$(J_{C2-C3}^{os}) = \frac{(J_{bd})_T \left[(J_{C2-C3}^{os})' - (J_{C2-C3}^{oa}) \right] - (J_{C2-C3}^{oa}) \left[(J_{bc})_T - (J_{C2-C3}^{oa}) \right]}{(J_{C2-C3}^{os})' - (J_{bc})_T} \quad /21/$$

3.2.5. Cálculo de las poblaciones conformacionales y de las constantes sinclinales modelo.

El cálculo de las poblaciones conformacionales y de las constantes modelo no introducidas previamente lleva consigo la asignación simultánea de las configuraciones y la de los protones metilénicos de ambos diastereómeros, asignación esta última imposible de realizar "a priori" a la vista de los desplazamientos químicos de ambos protones. Por lo tanto, se hace necesario considerâr, para cada asignación configuracional, todas las posibilidades resultantes de que uno de los protones aparezca a campo más alto que el otro o viceversa, consideraciones que dan lugar a cuatro asignaciones posibles recogidas en la Tabla 15.

TABLA 15

Entrada	ISOMERO		
	Asignación configuracional	Campo al que resuena	
		H _c	H _d
I	treo	bajo	alto
II	treo	alto	bajo
III	eritro	bajo	alto
IV	eritro	alto	bajo

La siguiente etapa a realizar consiste en calcular, mediante las ecuaciones /18-21/, las poblaciones conformacionales y constantes de acoplamiento modelo no introducidas, para cada una de las cuatro posibilidades de asignación. Los resultados se expresan en las Tablas 16 y 17 para los sistemas rotacionales C1-C2 y C2-C3, respectivamente, correspondiendo sus entradas con las de la Tabla 15.

TABLA 16

Asignaciones posibles para el sistema rotacional C1-C2.

Entrada	DATOS				Resultados	
	experimentales		empíricos			
	$(J_{ac})_T$	$(J_{ad})_T$	(J_{C1-C2}^{os})	(J_{C1-C2}^{oa})	N_9	(J_{C2-C3}^{os})
I	4,70	9,97	2,29	10,62	0,920	3,93
II	9,97	4,70	2,29	10,62	0,290	8,38
III	10,62	2,29	2,29	10,62	0,000	∞
IV	2,29	10,62	2,29	10,62	1,000	2,29

TABLA 17

Asignaciones posibles para el sistema rotacional C2-C3.

Entrada	D A T O S				Resultados	
	experimentales		empíricos			
	(J _{bc}) _T	(J _{bd}) _T	(J ^{os} _{C2-C3})'	(J ^{oa} _{C2-C3})	N ₈	(J ^{os} _{C2-C3})
I	12,30	2,74	3,5	12,7	0,040	2,33
II	2,74	12,30	3,5	12,7	1,080	17,7
III	3,03	12,46	3,5	12,7	1,050	17,5
IV	12,46	3,03	3,5	12,7	0,030	2,73

Para obtener la distribución conformacional completa del isómero treo basta combinar los valores recogidos en las Tablas 16 y 17 con las ecuaciones /6/, junto con las constantes de acoplamiento sinclinales modelo, resultados que se recogen en la Tabla 18.

TABLA 18

Poblaciones conformacionales y constantes de acoplamiento
sinclinales modelo, calculadas para el isómero treo.

Isómero	T R E O			Constantes de acoplamiento sinclinales modelo (H_z)	
Entrada	N_7	N_8	N_9	$(J_{C1-C2}^{os})'$	(J_{C2-C3}^{os})
I	0,040	0,040	0,920	3,93	2,33
II	- 0,370	1,080	0,290	8,38	17,7
III	- 0,050	1,050	0,000	∞	17,5
IV	- 0,030	0,030	1,00	2,29	2,73

3.2.6. Asignación definitiva de configuraciones.

Como se observa en la Tabla 18, sólo cabe una asignación lógica para todos los parámetros calculados, poblaciones conformacionales y constantes sinclinales modelo (entrada I; Tabla 18) que corresponde, en realidad, a la asignación definitiva de configuraciones. Por lo tanto, de acuerdo con las entradas de la Tabla 18, cabe asig

nar la configuración eritro al carbinol α y la configuración treo al carbinol β , mientras que los protones metilénicos H_c de ambos isómeros aparecen a campos más bajos que los protones H_d .

3.2.7. Cálculo de los campos de variación.

Finalmente, de acuerdo con la asignación realizada y en función de los intervalos de variación de los datos de partida (límites de errores en las constantes experimentales e indeterminaciones admitidas para las constantes modelo introducidas) hemos calculado los entornos de variación de las poblaciones conformacionales y de las constantes modelo calculadas. Los resultados se recogen en las Tablas 19 y 20 para los sistemas rotacionales C1-C2 y C2-C3, respectivamente.

TABLA 19

D A T O S				Resultados	
experimentales		empíricos			
$(J_{ac})_T$	$(J_{ad})_T$	(J_{C1-C2}^{os})	(J_{C1-C2}^{oa})	N_9	$(J_{C1-C2}^{os})'$
4,78	9,91	2,23	10,69	0,910	4,20
4,78	9,91	2,23	10,55	0,920	4,28
4,78	10,05	2,35	10,69	0,920	4,27
4,78	10,05	2,35	10,55	0,940	4,41
4,62	9,91	2,23	10,69	0,910	4,02
4,62	9,91	2,23	10,55	0,920	4,10
4,62	10,05	2,35	10,69	0,920	4,09
4,62	10,05	2,35	10,55	0,940	4,24
$4,70^{+0,08}$	$9,97^{+0,08}$	$2,29^{+0,06}$	$10,62^{+0,07}$	$0,920^{+0,020}$	$4,2^{+0,2}$

TABLA 20

D A T O S				Resultados	
experimentales		empíricos			
$(J_{bc})_T$	$(J_{bd})_T$	(J_{C2-C3}^{os})	(J_{C2-C3}^{oa})	N_8	(J_{C2-C3}^{os})
12,39	2,64	3,2	13,0	0,060	1,98
12,39	2,64	3,2	12,4	0,000	2,64
12,39	2,84	3,8	13,0	0,070	2,08
12,39	2,84	3,8	12,4	0,000	2,84
12,21	2,64	3,2	13,0	0,080	1,74
12,21	2,64	3,2	12,4	0,020	2,44
12,21	2,84	3,8	13,0	0,080	1,96
12,21	2,84	3,8	12,4	0,020	2,64
12,30 [±] 0,09	2,74 [±] 0,10	3,5 [±] 0,3	12,7 [±] 0,3	0,050 [±] 0,030	2,29 [±] 0,55

Los valores empíricos estimados (Tabla 14) y calculados (Tablas 19 y 20), para las constantes de acoplamiento sinclinales, concuerdan satisfactoriamente.

En la Tabla 21 se recogen las poblaciones conformacionales estimadas a partir de las energías de interacción (Tabla 10) y de las constantes de acoplamiento vecinales experimentales (Tabla 18).

TABLA 21

Isómero	E R I T R O			T R É O		
Método de cálculo	N ₁	N ₄	N ₅	N ₇	N ₈	N ₉
Energías de interacción	0,989±0,010	0,005±0,004	0,006±0,005	0,260±0,160	0,140±0,110	0,600±0,220
Constantes de acoplamiento vecinales	1,000	0,000	0,000	0,030±0,050	0,050±0,030	0,920±0,020

Para el isómero eritro las poblaciones conformacionales calculadas por ambos métodos concuerdan satisfactoriamente; para el isómero treo, aunque los resultados parecen diferir bastante, especialmente en el caso de los confórmeros 7 y 9, debe tenerse en cuenta que las poblaciones se habían calculado a partir de valores mínimos estimados para las energías de interacción presentes en los confórmeros 7 y 8. Según se indicó anteriormente (sección 2.6) al aumentar los valores de dichas interacciones, los valores que resultan para las poblaciones conformacionales se parecen mucho más a los deducidos en función de los espectros de RMN (véase también la discusión de la sección 2.6).

3.3. Estudio de otras diferencias entre los espectros de RMN de ambos isómeros.

Una vez que hemos realizado la asignación de configuraciones relativas a los dos isómeros vamos a justificar otras diferencias que se presentan entre los espectros de RMN de ambos carbinos que si bien por sí solas no tienen entidad suficiente como para haber basado en ellas la asignación de configuraciones, se encuentran de acuerdo con la propuesta en función de las constantes de acoplamiento vecinales. Las diferencias más acusadas entre los espectros de ambos isómeros (véase Tabla 11) radican en las constantes de acoplamiento geminales y en los despla-

zamientos químicos del protón H_3 de ambos carbinoles.

3.3.1. Constantes de acoplamiento geminales.

Las constantes de acoplamiento geminales entre los protones metilénicos unidos a un átomo de carbono con hibridación tetraédrica tienen signo negativo y dependen, fundamentalmente, de los siguientes factores: ángulo H-C-H (37); electronegatividad de los sustituyentes (37b) de los carbonos adyacentes al carbono metilénico y orientación de los mismos (37b,38). El único factor de los citados que influye diferencialmente en ambos isómeros es la orientación de los sustituyentes de los carbonos adyacentes al puente metilénico.

De los distintos sustituyentes de los átomos C1 y C3 (Figura 10) el que más influye sobre la magnitud de la constante de acoplamiento geminal J_{cd} es el grupo hidroxilo, debido a su mayor electronegatividad frente al grupo fenilo. Por lo tanto, para justificar las diferencias entre las constantes de acoplamiento geminales de ambos isómeros vamos a considerar las distintas disposiciones espaciales del C1 (Figura 16) en los confórmers significativos de ambos carbinoles.

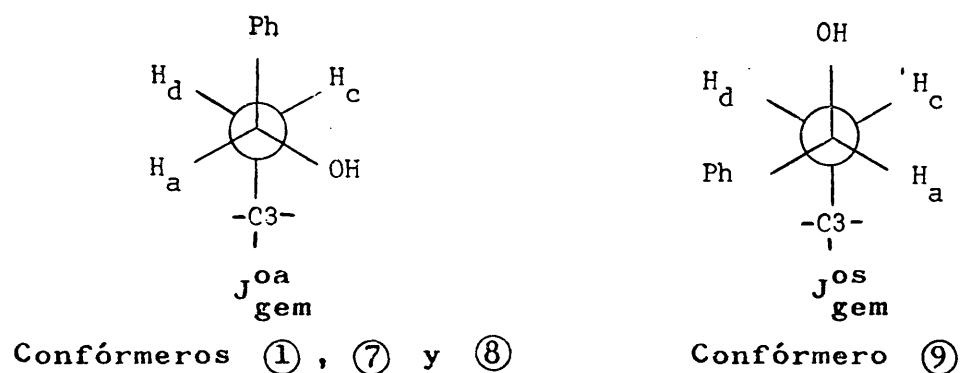


Figura 16.

Coxon y col. (39) han establecido que cuando un átomo electronegativo, X, se encuentra en posición antiperiplanar respecto a uno de los protones metilénicos, la constante de acoplamiento geminal es inferior (valor absoluto superior) a cuando se encuentra en posición sinclinal respecto a ambos protones.

Podemos expresar las constantes de acoplamiento geminales de ambos isómeros, teniendo en cuenta la expresión /7/, de acuerdo con las ecuaciones /22/ y /23/, respectivamente.

$$(J_{cd})_E = N_1 (J_{cd})_1 \quad /22/$$

$$(J_{cd})_T = N_7 (J_{cd})_7 + N_8 (J_{cd})_8 + N_9 (J_{cd})_9 \quad /23/$$

Si llamamos $J_{\text{gem}}^{\text{os}}$ a la constante de acoplamiento geminal correspondiente a un hidrógeno con el grupo OH en orientación sinclinal (confórmero ⑨) y $J_{\text{gem}}^{\text{oa}}$ a la constante de acoplamiento geminal correspondiente a un hidrógeno con el grupo OH en una orientación antiperiplanar (confórmeros ①, ⑦ y ⑧), y tenemos en cuenta las poblaciones conformacionales calculadas a partir de las constantes de acoplamiento vecinales (Tabla 21) y las constantes de acoplamiento geminales experimentales (Tabla 11) las ecuaciones /22/ y /23/ se transforman en las expresiones /24/ y /25/, respectivamente, para la asignación eritro = α y treo = β .

$$-14,23 = J_{\text{gem}}^{\text{oa}} \quad /24/$$

$$-13,07 = 0,03 J_{\text{gem}}^{\text{os}} + 0,05 J_{\text{gem}}^{\text{os}} + 0,92 J_{\text{gem}}^{\text{oa}} \quad /25/$$

de donde se deduce:

$$J_{\text{gem}}^{\text{oa}} = -14,23 \quad \text{H}_3$$

$$J_{\text{gem}}^{\text{os}} = -12,97 \quad \text{H}_3$$

en satisfactorio acuerdo con las previsiones empíricas.

Para la asignación contraria, eritro = β y treo = α , se deducen para las constantes de acoplamiento geminales modelo unos valores, $J_{\text{gem}}^{\text{os}} = -14,33$ y $J_{\text{gem}}^{\text{oa}} = -13,07$, que no es

tán de acuerdo con las previsiones empíricas.

3.3.2. Desplazamientos químicos del protón H_b de ambos isómeros.

Para justificar la diferencia existente entre los desplazamientos químicos del protón H_b de los dos carbinoles tenemos que considerar los "alrededores" de dicho protón en los conformeros significativos de ambos diastereómeros. La influencia de los sustituyentes del C3 es, prácticamente, idéntica* en todos los conformeros significativos (①, ⑦ y ⑨; Figura 10) de ambos isómeros.

Por estudio de modelos Dreiding de los conformeros ⑦ y ⑧ se observa que el grupo fenilo unido al C3 se encuentra en una disposición espacial fija que hace coincidir el plano del fenilo con el que contiene a los enlaces $H_b - C3 - Ph$, para el conformero ⑦, y con el que contiene al C1-C2-C3, para el conformero ⑧. En cada caso, la influencia anisotrópica del grupo fenilo puede estimarse utilizando el ábaco de Bovey y Johnson (40) (41), en función de las coordenadas geométricas ρ y z , que re -

(*) Por estudio de modelos Dreiding de ambos isómeros se deduce que el grupo fenilo del C3 presenta una disposición espacial fija debido al impedimento estérico del grupo terbutilo. La posición relativa resultante de H_b respecto de dicho fenilo resulta así idéntica para los conformeros 1, 7 y 9.

fieren la posición del protón al centro del anillo aromático, y que se definen según se indica en la Figura 17.

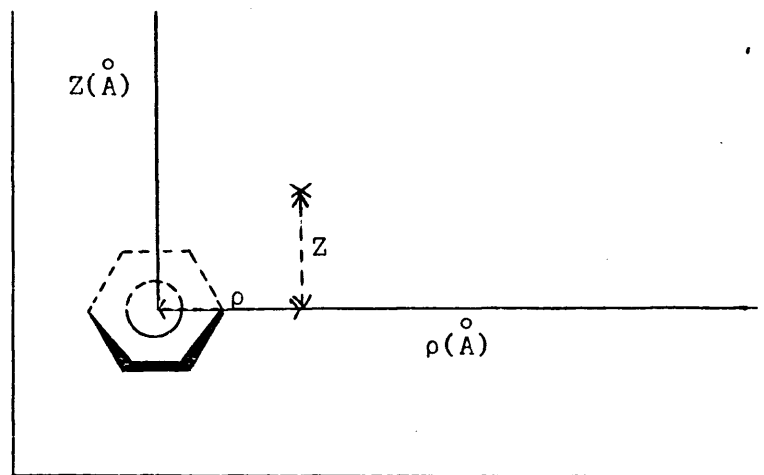


Figura 17.

De los modelos Dreiding se deducen los valores $\rho = 3,5\text{\AA}$ y $Z = 0,0\text{\AA}$, para el confórmero ⑦, y $\rho = 3,4\text{\AA}$ y $Z = 1,2\text{\AA}$ para el confórmero ⑧, lo que corresponde a un apantallamiento de $-0,22\text{ ppm}$ para ⑦ y de $-0,15\text{ ppm}$ para ⑧, aproximadamente, por lo que puede estimarse que $\delta(H_b)_7 - \delta(H_b)_8 = -0,07\text{ ppm}$.

Por otro lado, si consideramos, en una primera aproximación, prácticamente nula la influencia anisotrópica de largo alcance del grupo hidroxilo del Cl sobre el protón H_b en todos los confórmeros, podemos enunciar que las diferencias entre los desplazamientos químicos del protón H_b en los confórmeros ①, ⑦ y ⑨, dependerá de la influencia anisotrópica del grupo fenilo unido al Cl.

La disposición espacial relativa de dicho fenilo respecto a H_b , según se aprecia por observación de los modelos Dreiding, es la misma para ① y ⑦ por lo que cabe asignar el mismo desplazamiento químico para H_b en ambos*. Para el conformero ⑨ se deducen, del examen del modelo Dreiding, los parámetros $\rho = 1,8\text{\AA}$ y $Z = 2,7\text{\AA}$, lo que corresponde a un efecto anisotrópico diamagnético de 1,0 ppm.

El desplazamiento químico del protón H_b en ambos isómeros vendrá dado, de acuerdo con la expresión /7/, por las ecuaciones /26/ y /27/.

$$\delta(H_b)_E = N_1 \cdot \delta(H_b)_1 \quad /26/$$

$$\delta(H_b)_T = N_7 \cdot \delta(H_b)_7 + N_8 \cdot \delta(H_b)_8 + N_9 \cdot \delta(H_b)_9 \quad /27/$$

Si tenemos en cuenta los valores de las poblaciones conformacionales calculadas a partir de las constantes de acoplamiento vecinales (Tabla 21) y los desplazamientos químicos experimentales del protón H_b en ambos carbinoles (Tabla 11) las ecuaciones /26/ y /27/ se transforman, de acuerdo con la asignación eritro = α y treo = β ,

(*) De hecho, la influencia anisotrópica del fenilo unido al Cl sobre H_b para estos dos conformeros, estimada por el método antes aludido, resulta despreciable.

en las ecuaciones /28/ y /29/, respectivamente.

$$2,80 = 1,0 \cdot \delta (H_b)_1 \quad /28/$$

$$1,98 = 0,03 \cdot \delta (H_b)_7 + 0,05 \delta (H_b)_8 + 0,92 \delta (H_b)_9 \quad /29/$$

Ahora bien, según hemos enunciado anteriormente $\delta (H_b)_1 - \delta (H_b)_7$ y $\delta (H_b)_8 = \delta (H_b)_7 + 0,07$ ppm., por lo que se deduce que el desplazamiento químico del protón H_b en el confórmero ⑨ vale, aproximadamente, 1,90 ppm (escala δ), por lo que $\delta (H_b)_9 - \delta (H_b)_1 = 0,90$ ppm (escala), en muy buen acuerdo con las previsiones empíricas. Para la asignación contraria, eritro = β y treo = α , se deduce que $\delta (H_b)_9 - \delta (H_b)_7 - \delta (H_b)_1 = +0,90$ ppm, en franca discrepancia con las previsiones empíricas.

3.4. Corolarios.

Como ya adelantamos en la sección 2.6, debido a la estimación poco segura de las interacciones estéricas 1,3-paralelas $\left[(C4-Me) - (C1-C2) \right]$, $\left[(C-C) - (C-H) \right]$ y (Ph - OH) cabía esperar que los resultados obtenidos para las poblaciones conformacionales fueran relativamente poco exactos. De hecho, resulta que la distribución conformacional obtenida a partir de las constantes de acoplamiento vecinales experimentales difiere apreciablemente, en el caso del isómero treo, de la obtenida a partir de las energías de interacción estéricas. Parece, por lo tan

to, necesario revisar las interacciones citadas, tratando de justificar tal discrepancia.

3.4.1. Interacciones debidas al grupo terbutilo.

La suma de las interacciones $\left[(C4-Me) - (C1-C2) \right]$ y $\left[(C-C) - (C-H) \right]$ debe tener un valor bastante mayor que el estimado ya que el conformero en el que se presentan (conformero ⑧) no se encuentra, prácticamente poblado.

3.4.2. Interacción 1,3-paralela (Ph-OH).

La interacción estérica (Ph - OH)_{1,3-paralela} debe tener un valor superior al mínimo estimado ya que si tuviera el valor que le hemos asignado inicialmente (Tabla 3) el isómero treo estaría constituido por una mezcla de los conformeros ⑦ y ⑨ en proporciones muy similares.

Del exámen de las energías de interacción puestas en juego, parece en todo caso fuera de duda, que el orden de estabilidad de los conformeros del isómero treo fue se : ⑨ > ⑦ > ⑧ .

Una distribución de poblaciones que satisface esta condición, y que, por otra parte, solapa con los intervalos calculados en función de los parámetros magnéticos (Tabla 21) sería la siguiente:

$$N_7 = 0,06 \pm 0,02; \quad N_8 = 0,03 \pm 0,03; \quad N_9 = 0,91 \pm 0,01$$

Si se admite como válida esta distribución (para las condiciones experimentales de registro de los espectros) resulta:

$$\ln \frac{N_9}{N_7} = - \frac{G_9^0 - G_7^0}{RT} \quad /30/$$

de donde:

$$G_9^0 - G_7^0 = -1,68 \pm 0,20 \text{ kcal/mol}^* \quad /31/$$

Puesto que $G_9^0 = 2(\text{Ph} - \text{H})_{1,3}$ y $G_7^0 = (\text{Ph} - \text{OH})_{1,3}$, y el valor de la interacción $(\text{Ph} - \text{H})_{1,3}$ es $1,50 \pm 0,05 \text{ kcal/mol}$ (Tabla 3) resulta:

$$(\text{Ph} - \text{OH})_{1,3\text{-paralela}} = 4,7 \pm 0,3 \text{ kcal/mol} \quad /32/$$

valor superior*al estimado por Fernández González y Pérez Ossorio (11).

3.4.3. Estabilidad relativa.

El isómero, eritro es más estable que el isómero treo. Para evaluar las estabilidades relativas de los isómeros eritro y treo basta considerar que la diferencia

(*) Intervalo calculado en función de los intervalos admitidos para los valores de las poblaciones conformacionales.

entre las energías libres de uno y otro isómero viene dada por la suma algebraica de las diferencias entre sus energías libres conformacionales, G_{ci}^0 , y de la diferencia correspondiente a sus distintas entropías de mezcla, S_M^0 , según se indica en la ecuación /33/ :

$$G_E^0 - G_T^0 = (G_{CE}^0 - G_{CT}^0) - T(S_{ME}^0 - S_{MT}^0) \quad /33/$$

La energía libre conformacional de un isómero y su entropía de mezcla vienen dadas, a su vez, por las ecuaciones /34/ y /35/, respectivamente.

$$G_{ci}^0 = \sum_i N_i G_i^0 \quad /34/$$

$$S_{Mi}^0 = - R \sum_i N_i \ln N_i \quad /35/$$

Por sustitución en las ecuaciones /34/ y /35/ de los datos de las Tablas 8 y 21 y teniendo en cuenta el resultado expresado por la ecuación /32/, referidos a 30°C, resulta:

$$G_{CE}^0 = 2,65 \text{ kcal/mol}; \quad S_{ME}^0 = 0,00 \text{ cal/mol.}^\circ\text{K}$$

$$G_{CT}^0 = 5,43 \text{ kcal/mol}; \quad S_{MT}^0 = 0,66 \text{ cal/mol.}^\circ\text{K}$$

Teniendo en cuenta los resultados anteriores y por sustitución en la ecuación /33/ se deduce:

$$G_E^0 - G_T^0 = -2,58 \text{ kcal/mol}$$

3.5. Conclusiones.

El isómero eritro se presenta, prácticamente, en una conformación única (confórmero ①) por lo que sus parámetros magnéticos protónicos, principalmente las constaⁿtes de acoplamiento vecinales, se pueden utilizar como datos base para el análisis conformacional de tres series de estructuras, conocidos los parámetros magnéticos protóⁿicos experimentales de las mismas, de los tipos siguientes:

a) Carbinoles de la serie $R^1\text{CHOH}-\text{CHR}^2\text{R}^3$ ($R^1 \equiv$ alquilo, fenilo; $R^2 \equiv$ alquilo, hidrógeno; $R^3 \equiv$ alquilo, fenilo) en función de las constantes de acoplamiento vecinales del sistema rotacional C1-C2 de nuestro isómero eritro.

b) Hidrocarburos de la serie $R^2\text{CH}_2-\text{CHR}^3\text{R}^4$ ($R^2 \equiv$ alquilo, hidrógeno; $R^3 \equiv$ alquilo, fenilo; $R^4 \equiv$ alquilo, hidrógeno) en función de las constantes de acoplamiento del sistema rotacional C2-C3 de nuestro isómero eritro.

c) Propanoles de la serie $R^1\text{CHOH}-\text{CHR}^2-\text{CHR}^3\text{R}^4$ ($R^1 \equiv$ alquilo, fenilo; $R^2 \equiv$ alquilo, hidrógeno; $R^3 \equiv$ alquilo, hidrógeno; $R^4 \equiv$ alquilo, fenilo) en función de las constantes de acoplamiento vecinales de los sistemas rotacionales C1-C2 y C2-C3 de nuestro isómero eritro.

4. ESPECTROS DE MASAS DE LOS ISOMEROS ERITRO Y TREO DEL 1,3-DIFENIL-4,4-DIMETIL-PENTANOL-1.

Para completar el estudio estructural de ambos diastereómeros hemos registrado sus espectros de masas por impacto electrónico y estudiado las diferencias que presentan ambos isómeros en la ruptura por deshidratación a partir del ión molecular, debido a que es la ruptura estereoespecífica racionalizable que puede diferenciar entre sí ambos carbinos.

4.1. Análisis de los espectros.

4.1.1. Condiciones de registro.

Los espectros de masas de ambos isómeros se registraron en un espectro Varian MAT-711, por cortesía del Dr. D. Antonio Garcia Martínez.

4.1.2. Análisis general de los espectros.

En las Tablas 22 y 23 se recogen los picos más característicos, y sus intensidades relativas, de los espectros de masa de los isómeros α y β del 1,3-difenil-4,4-dimetil-pentanol-1, respectivamente. Han sido tabulados todos los fragmentos que han aparecido con intensidades relativas superiores al 3%.

TABLA 22

Fragmentos característicos del espectro de
masas del isómero α .

m/e ^a	Intensidad relativa (%)	m/e ^a	Intensidad relativa
29 *	7,9	108 *	4,8
41 *	12,5	115 *	6,8
57 *	33,3	116 *	8,1
77 *	19,5	117 *	4,4
78 *	8,3	131 *	3,1
79 *	34,0	147	4,8
91 *	16,2	179 *	5,7
92 *	4,6	193 *	19,7
103*	7,9	<u>194</u> *	<u>100</u>
104*	21,9	195 *	16,0
105*	26,3	212	10,1
<u>107</u> *	<u>100</u>	268 *	8,1

^a Los fragmentos señalados con asteriscos se presen-
tan con una intensidad relativa superior al 3%, en ambos
isómeros.

TABLA 23

Fragmentos característicos del espectro de
masas del isómero β .

^a m/e	Intensidad relativa (%)	^a m/e	Intensidad relativa (%)	^a m/e	Intensidad relativa (%)
29 *	8,8	103 *	22,0	179*	7,8
40 *	5,2	104 *	37,1	193*	30,8
41 *	21,4	105 *	9,4	194*	76,2
57 *	42,9	106	10,7	195*	12,0
65	4,2	<u>107</u> *	<u>100</u>	210	8,4
77 *	23,5	108 *	10,5	212*	10,5
78 *	12,0	115 *	19,9	268*	5,2
79 *	34,0	116 *	136		
91 *	22,5	117 *	7,3		
92 *	7,8	178	4,7		

^a Véase pie de Tabla 22.

En la Figura 18 se señalan las rupturas más características admitidas para este tipo de compuestos y la asignación que proponemos para los distintos fragmentos de los mismos.

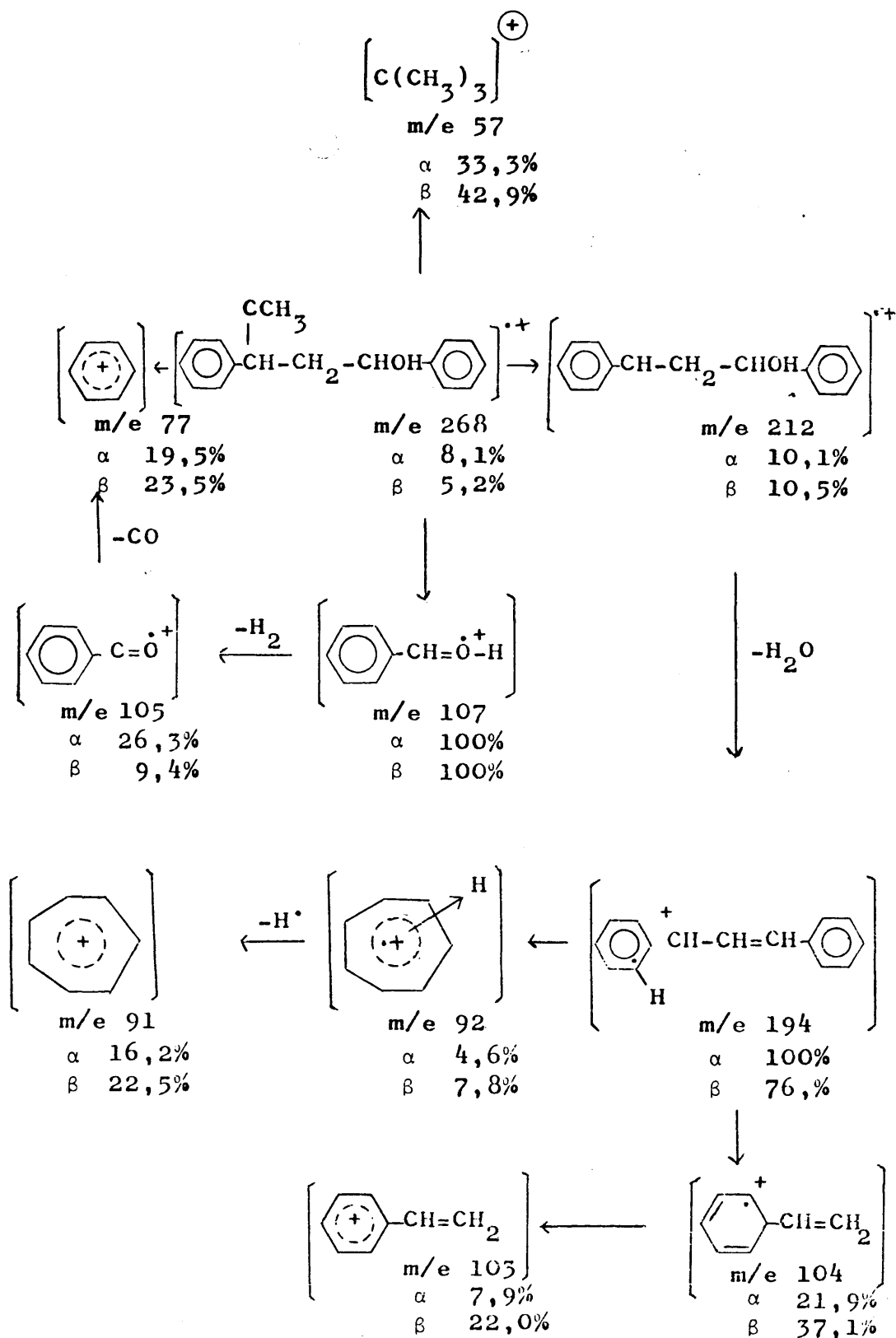
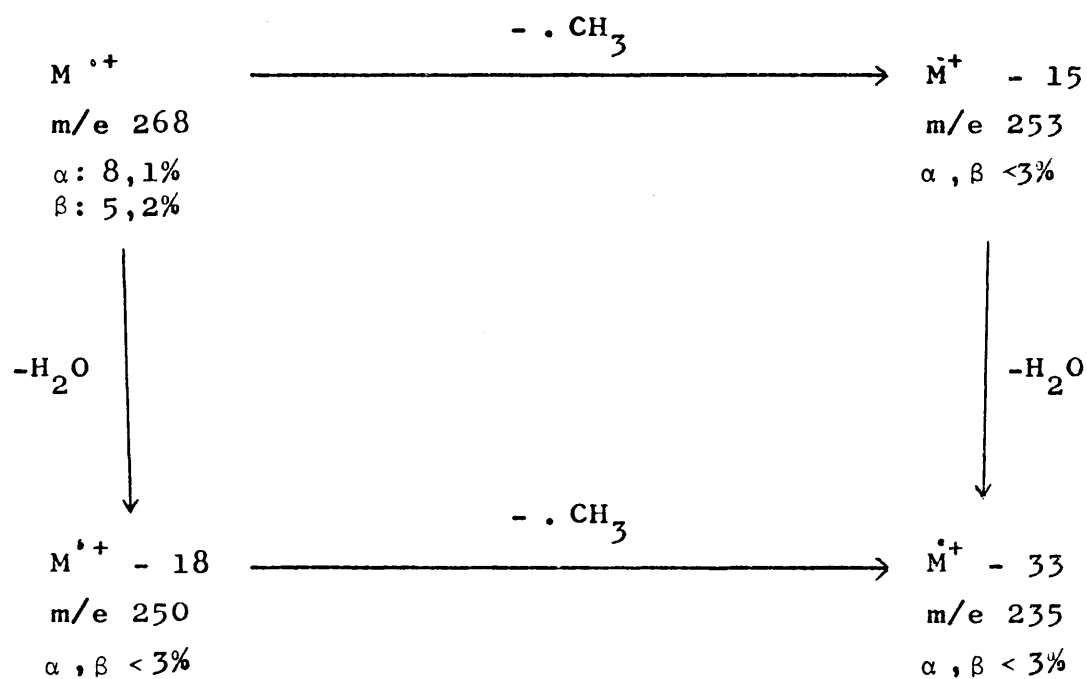


Figura 18.

De acuerdo con el comportamiento general de los alcoholes alifáticos saturados en espectrometría de masas, la intensidad del pico correspondiente al ión molecular en ambos isómeros es pequeña, α : 8,1% y β : 5,2%, y sus espectros finalizan con tres señales débiles que están separadas de la señal correspondiente al ión molecular por 43 y 18 unidades de masa, ya que se originan por separación de un grupo metilo y eliminación de agua (42).



4.1.3. Estudio comparado de la eliminación de agua en los isómeros eritro y treo del 1,3-difenil-4,4-dimetil-pentanol-1.

En este estudio por espectrometría de masas de ambos isómeros del 1,3-difenil-4,4-dimetil-pentanol-1 hemos comprobado experimentalmente un comportamiento diferencial respecto a la ruptura, por eliminación de agua, del pico molecular de los mismos. Consideramos que esta fragmentación es la única que nos puede proporcionar información para poder enunciar una regla para la asignación de configuraciones relativas en casos similares.

La eliminación de agua en estos procesos se diferencia totalmente de la deshidratación térmica ya que la eliminación 1,2 normal en esta última no desempeña, prácticamente, ningún papel en los procesos por impacto electrónico en los que la eliminación 1,4 es muy específica -90 %, aproximadamente - (42; pp. 127) y si aquella no es posible, se produce aunque con mayor dificultad, la eliminación 1,3. En los casos estudiados por nosotros, la deshidratación es una ruptura poco importante debido a la imposibilidad estructural de que se produzca la eliminación 1,4, ya que la pérdida de agua se tiene que producir por una eliminación 1,3, bastante menos probable.

En la Tabla 24 hemos recogido las característi-

cas de la fragmentación por pérdida de agua a partir del pico molecular de ambos isómeros, así como las condiciones experimentales.

TABLA 24

Condiciones experimentales			Isómero		Relación de deshidratación
Temperatura de la fuente (°C)	Temperatura de prueba (°C)	Energía de ionización (eV)	α	β	$\left(\frac{M^{+18}}{M^{+}}\right)^{\beta}$
			$M^{+18}/M^{+}(\%)$	$M^{+18}/M^{+}(\%)$	$\left(\frac{M^{+18}}{M^{+}}\right)^{\alpha}$
160	20	35	9,5	22,8	2,4

Nibbering y Boer (43) han estudiado la eliminación de agua en la fragmentación de 3-fenil-propanol-1, deuterado en las distintas posiciones de la cadena alifática, así como en las posiciones orto y para del núcleo aromático. Los autores deducen que la pérdida de agua ocurre únicamente con los protones del carbono en posición 3 (eliminación 1,3), 64%, y con el protón aromático de la posición orto, 33, 7%, por lo que el proceso más importan

te es la eliminación 1,3.

Teniendo en cuenta estas ideas, y por lo que se refiere a nuestros isómeros, la deshidratación será tanto más probable cuanto más cercanos se encuentren espacialmente el grupo hidroxilo y el átomo de hidrógeno unido al C3. Es decir, cualquiera de los dos isómeros tendrá que fragmentarse a partir de una conformación de pseudociclopentano plano (Figura 19) que es la que sitúa más cercanos espacialmente entre sí el grupo hidroxilo y el átomo de hidrógeno.

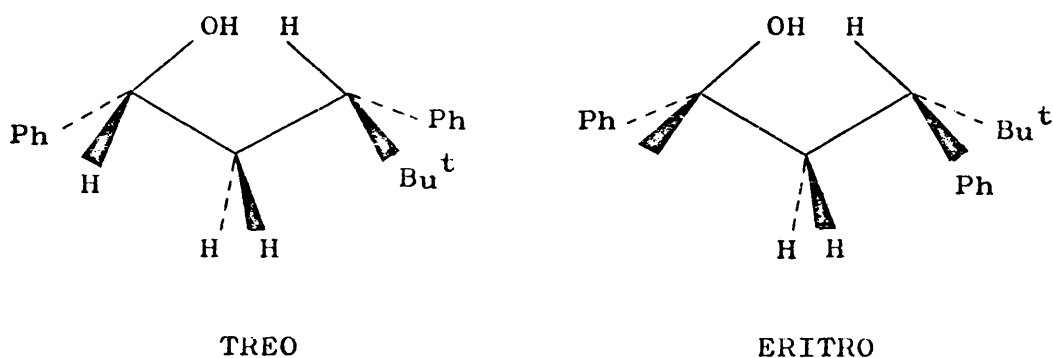


Figura 19.

Si comparamos entre sí los confórmeros de ambos isómeros podremos observar que el apiñamiento estérico es mayor para el isómero eritro que para el isómero treo por lo que la energía libre del confórmero reactivo será mayor

para el isómero eritro que para el isómero treo, por lo que este se deshidratará más fácilmente que aquel. Es decir, si tenemos en cuenta el resultado experimental (Tabla 24), cabe concluir que el isómero β coincide con el diastereómero treo y el isómero α con el eritro, de acuerdo con la asignación llevada a cabo por estudio de las constantes de acoplamiento vecinales (sección 3.2.6).

B I B L I O G R A F I A

181

BIBLIOGRAFIA

PARTE II

1. E.L. ELIEL, N.L. ALLINGER, S.J. ANGYAL y G.A. MORRISON, "Conformational Analysis". Interscience Publishers, New York, 1965.
2. M. HANACK, "Conformational Theory", Academic Press, New York, 1965.
3. H. BOOTH, Tetrahedron, 20, 2211 (1964).
4. N. C. FRANKLIN y H. FELTKAMP, Angew. Chem. (International Edition) 4, 774 (1965).
5. H.R. BUYS, C. ALTONA y HAVINGA, Rec. Trav. Chim., 86, 1007 (1967).
6. H.R. BUYS, Rec. Trav. Chim., 88, 1003 (1969).
7. C.A. KINGSBURY y W. B. THORNTON, J. Org. Chem., 31, 1000 (1966).
8. C.A. KINGSBURY y D.C. BEST., Ibid, 32, 6 (1967).
9. D.C. BEST y C.A. KINGSBURY, Ibid, 33, 3252 (1968).
10. A. GARCIA MARTINEZ y R. PEREZ OSSORIO, Anales Quím., 65, 791 (1969).
11. F. FERNANDEZ GONZALEZ R. PEREZ OSSORIO y M. RICO. Trabajo en prensa.

12. A.B. DEMPSTER, K. PRICE y N. SHEPPARD, Chem. Commun., 457 (1968).
13. N.L. ALLINGER, M.A. MILLER, F. A. van CATLEDGE y J.A. HIRSCH, J. Am. Chem. Soc., 89, 4345 (1967).
14. J.B. HENDRICKSON, J. Am. Chem. Soc., 89, 7036 (1967).
15. J. REISE, J. C. CELOTTI, R. OTTINGER y G. CHIURDOGLU, Chem. Commun., 752 (1968).
16. E.L. ELIEL y E.C. GILBERT, J. Am. Chem. Soc., 91, 5487 (1969).
17. F. FERNANDEZ GONZALEZ y R. PEREZ OSSORIO, Anales Quím., 68, 1411 (1972).
18. E.L. ELIEL, S.H. SCHROETER, T.J. BRETT, F.J. BIROS y J.C. RICHER, J. Am. Chem. Soc., 88, 3327 (1966).
19. E.L. ELIEL y F.J. BIROS, J. Am. Chem. Soc., 88, 3334 (1966).
20. J. C. CELOTTI, J. REISE y G. CHIURDOGLU, Tetrahedron, 22, 2249 (1961).
21. B.J. ARMITAGE, G.W. KENNER y M.J.T. ROBINSON, Tetrahedron, 20, 747 (1964).
22. E.W. GARBISCH, Jr. y D.B. PATTERSON, J. Am. Chem. Soc., 85, 3228 (1963).
23. N.L. ALLINGER, W. SZKRYBALO y F.A. van CATLEDGE, J. Org. Chem., 33, 784 (1968).

24. G. RANSBOTYN, R. OTTINGER, J. REISSE y G. CHIURDOGLU, *Tetrahedron Lett.*, 2535 (1968).
25. E.L. ELIEL y S. H. SCHROETER, *J. Am. Chem. Soc.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 5031 (1965).
26. E.L. ELIEL y E.C. GILBERT, *J. Am. Chem. Soc.*, 91, 5487 (1969).
27. J. A. HIRSCH, Table of Conformational Energies, 1967, in "Topics in Stereochemistry", Vol. 1, N.L. ALLINGER y E.L. ELIEL, Ed. Interscience Publishers, New York, 1967.
28. S. WINSTEIN y N.J. HOLNESS, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 5562 (1955).
29. E.L. ELIEL y C.A. LUCKACK, *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 5986 (1957).
30. H.S. GUTOWSKY, G.G. BELFORD y P.E. McMAHON, *J. Chem. Phys.*, 36, 3353 (1962).
31. F. HEATLEY y G. ALLEN, *Mol. Physics*, 16, 77 (1969).
32. E. DIEZ. Tesis Doctoral, Universidad Complutense de Madrid, 1970.
33. R.N. JOHNSON y N.V. RIGGS, *Tetrahedron Letters*, 5119 (1967).
34. N.A.R. HATAM y D.A. WHITTING, *J. Chem. Soc.*, 1921 (1969).
35. N.S. BHACCA y D. H. WILLIAMS, "Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry", Holden-Day, Inc., San Francisco, 1964.

36. M. KARPLUS, J. Chem. PHYS., 30, 11 (1959); J. Am. Chem. Soc., 85, 2870 (1963).
37. (a) H.S. GUTOWSKY, M. KARPLUS y D.M. GRANT, J. Chem. Phys., 31, 1278 (1959).
- (b) H.J. BERNSTEIN y N. SHEPPARD, J. Chem. Phys., 37, 3012 (1962).
- (c) J.B. LOWRY y N.V. RIGGS, Tetrahedron Lett., 2911 (1964) y referencias citadas.
- (d) J.A. POPLE y A.A. BOTHNER-By, J. Chem. Phys., 42, 1339 (1965).
38. R.J. ABRAHAM y W.A. THOMAS, J. Chem. Soc., 335 (1965).
39. B. COXON, H.J. JENNINGS y K.A. McLAUCHLAN, Tetrahedron, 23, 2395 (1967).
40. C.E. JOHNSON y F.A. BOVEY, J. Chem. Phys., 29, 1012 (1958).
41. J. S. WAUGH y R. W. FESSENDEN, J. Am. Chem. Soc., 79, 846 (1957).
42. J. SEIBL, "Espectrometría de masas", Ed. Alhambra, Madrid 1973. pp. 125.
43. N.M.M. NIBBERING y Th J. de BOER, Tetrahedron, 24, 1415 (1968).

Parte III

SINTESIS, SEPARACION Y VALORACION DE LOS
DIASTEREOMEROS DEL 1,3-DIFENIL-4,4-DIMETIL-PENU
TANOL-1.

1. SINTESIS

En el presente trabajo se han estudiado las reacciones de síntesis del 1,3-difenil-4,4-dimetil-pentanol-1 (mezcla de diastereómeros) que se especifican en la figura 1.

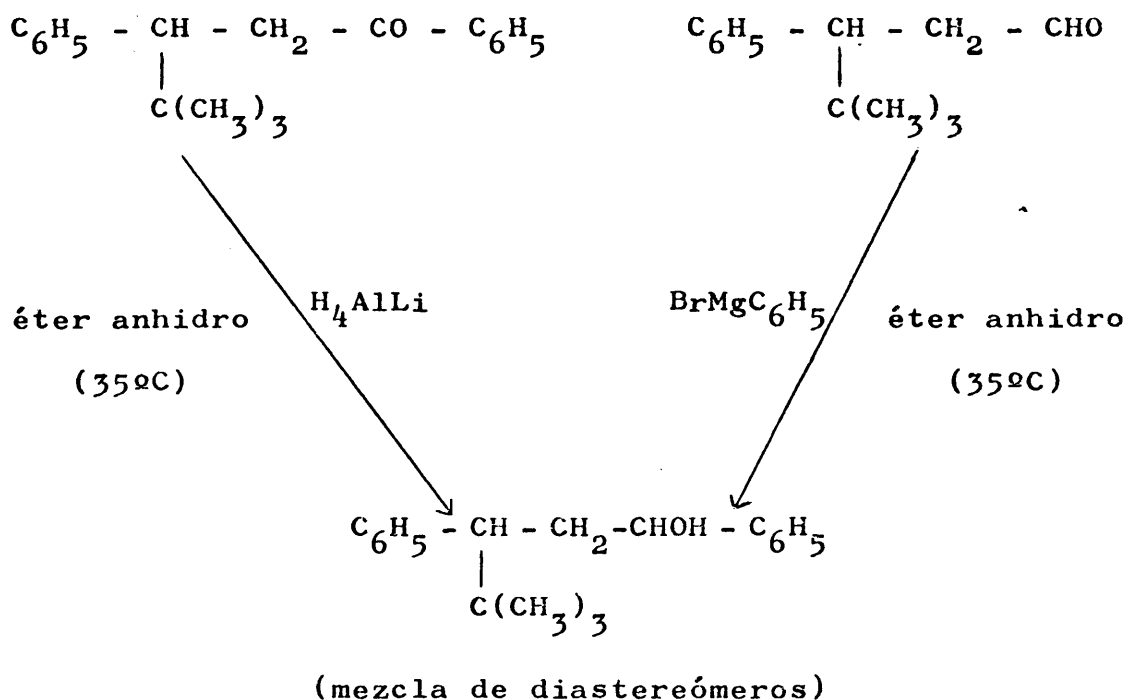


Figura 1.

Los dos sustratos de partida, 1,3-difenil-4,4-dimetil-pentanona-1 y 3-fenil-4,4-dimetil-pentanal, no son productos asequibles comercialmente por lo que se procedió a su obtención de acuerdo con los esquemas de síntesis que se indican en las figuras 2 y 3, respectivamente.

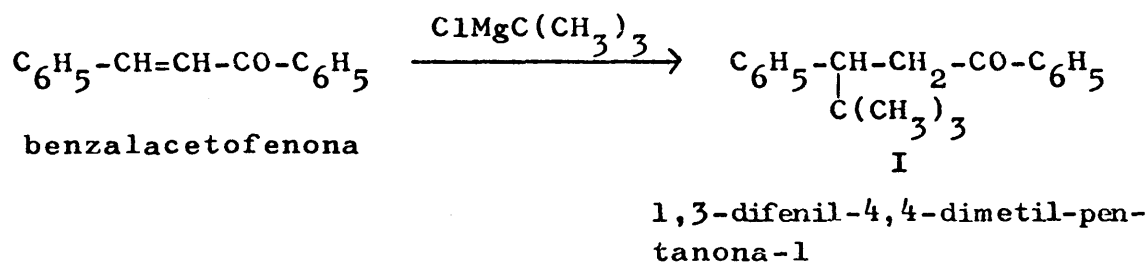


Figura 2.

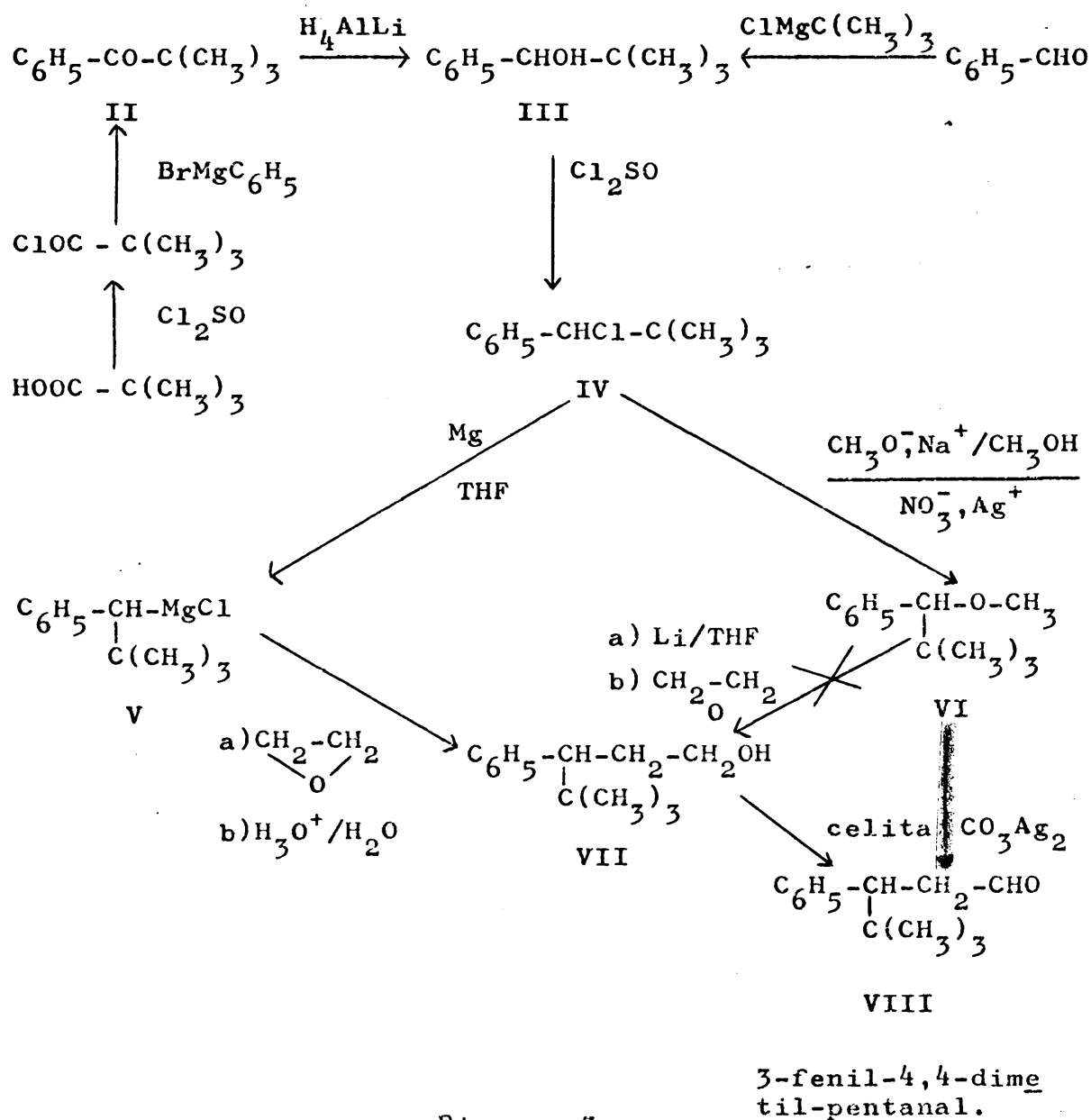


Figura 3.

1.1 Preparación de la 1,3-difenil-4,4-dimetil-pentanona-1 (I)

Se obtuvo por una reacción de condensación del cloruro de terbutilmagnesio con benzalacetofenona, siguiendo un procedimiento paralelo al utilizado por F. Fernández y R. Pérez Ossorio (1) para la síntesis de la 1,3-difenil-butanona-1, que ensayos anteriores (2) habían demostrado aplicable a nuestro caso.

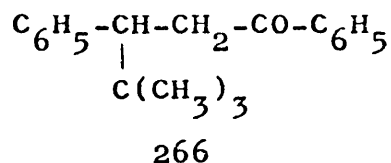
El producto bruto de reacción se analizó por C.G.L*, comprobándose la presencia de dos productos principales con tiempos de retención en la relación 1.0/1.3 y en proporciones aproximadas del 58% y 42%**, respectivamente, junto con una pequeña cantidad de benzalacetofenona sin reaccionar (5%)**.

Una vez aislada la cetona, que se caracterizó por sus espectros infrarrojo (I.R.) y de resonancia magnética nuclear (R.M.N.) (Nºs 1 y 2 de la colección de espectros) se comprobó que correspondía al producto de menor tiempo de retención. No pretendimos el aislamiento del se

(*) Columna de 2 m. de longitud y 1/8" de diámetro externo, rellena de goma de silicona al 1% sobre Chromosorb W. Temperatura de la columna: 200°C. Flujo de gas portador (N₂): 45 ml/min. Aparato: Perkin Elmer; modelo F-7.

(**) Porcentajes calculados por triangulación de picos, suponiendo factores de respuesta idénticos para ambos productos.

Experimental:



En un matraz de tres bocas de 3 l. de capacidad, provisto de un agitador mecánico, embudo de adición y refrigerante de reflujo, con todas sus salidas al exterior protegidas con tubos de cloruro cálcico, se colocaron 17.86 g. (0.735 at-g.) de torneaduras de magnesio* y 160 ml. de éter absoluto ** ; a continuación, se añadieron 1 ml. de yoduro de metilo, una escama de yodo y 102 g. (1.102 moles) de cloruro de terbutilo*** disueltos en 280 ml. de éter anhidro** . La adición fué muy lenta y se mantuvo la masa de reacción a reflujo calentando suavemente con un baño de agua hasta que se observó claramente que se había iniciado la formación del magnesiano; a partir de este momento se quitó el baño de agua y se adicionó el resto de deri

(*) E. Merck AG Darmstadt. Magnesio según Grignard, con
tenido mínimo 99.5 %.

(**) Purificado y secado según A.I. Vogel (3) pág. 163-5.

(***) Preparado según R.Q. Brewster y col. (4). Recientemente destilado sobre pentóxido de fósforo.

vado halogenado a la velocidad adecuada para mantener un reflujo suave.

Seguidamente, continuando la agitación, se añadieron 101.9 g. (0.49 moles) de benzalacetofenona disueltos en 450 ml. de éter anhidro *, manteniéndose la masa de reacción a la temperatura de ebullición del éter. Finalizada la adición, se mantuvo a reflujo la masa de reacción durante 105 min.

Por último, se hidrolizó la mezcla de reacción añadiendo cuidadosamente 750 ml. de una disolución fría de ácido sulfúrico al 10%. Se decantó la fase etérea y la fase acuosa se extrajo con dos porciones de 150 ml. de éter; los extractos etéreos reunidos se lavaron sucesivamente con agua, solución saturada de bicarbonato sódico y agua hasta pH neutro, y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro durante 12 h. Se eliminó a vacío el disolvente, quedando 120 g. de un aceite semisólido a temperatura ambiente.

El producto bruto de reacción se destiló a vacío recogiendo una fracción principal de 85 g. con un intervalo de ebullición de 144^o-8^oC/0.5 torr., que solidificó espontáneamente. Se recrystalizó de etanol, obteniendo se 41.6 g. de la cetona con un punto de fusión de 117^o-8^oC. Rendimiento: 37%.

1.2. Preparación de la 1-fenil-2,2-dimetil-propanona-1 (II)

Se obtuvo por reacción del cloruro de pivaloílo con bromuro de fenilmagnesio, de acuerdo con el procedimiento descrito por Ford, Thompson y Marvel (5).

La C.G.L ** de la mezcla bruta de reacción indi-

(*) Purificado y secado según A.I. Vogel (3) pág. 163-5.

(**) Columna de 2 m. de longitud y 1/8" de diámetro externo, rellena de goma de silicona al 1% sobre Chromosorb W. Temperatura de la columna: 150^o C. Flujo de gas portador (N₂) : 45-50 ml/min. Aparato: Perkin Elmer, modelo F-7.

có la presencia de dos productos principales con tiempos de retención en la relación 1/12.3, que se separaron fácilmente por destilación —véase experimental—. La fracción A, correspondiente al producto principal de menor tiempo de retención, estaba constituida por la cetona deseada B que fue caracterizada por su espectro I.R —Tabla 1— a la que acompañaba una impureza de naturaleza hidroxílica, que se caracterizó como el alcohol III —figura 3— correspondiente a la reducción de la cetona, por comparación por C.G.L —tiempos de retención— con una muestra auténtica —sección 1.3—.

TABLA 1

Máximos de absorción característicos del espectro I.R de la 1-fenil-2,2-dimetil-propanona-1 (fracción A)^a.

Máximo de absorción (cm ⁻¹)	Intensidad	Asignación		
		Tipo de vibración		Grupo funcional
		tensión	deformación	
3050	media	=C-H(ar)		Sistema aromático monosustituido.
3020	"	=C-H(Ar)		
1600	"	C=C		
735	fuerte		=C-H	
700	"		=C-H	
1670	muy fuerte	C=O		grupo carbonilo conjugado
1470	fuerte		C-H asim.	grupo terbutilo
1390 ^b	media		C-H	
1370 ^b	fuerte		C-H	

^a Película entre ventanas de cloruro sódico. Aparato: Perkin Elmer, modelo 257.

^b Doblete asimétrico, característico de un grupo terbutilo.

NOTA. También se observó una banda de intensidad media centrada a 3500 cm⁻¹ que se atribuyó a la impureza carbinólica presente en la mezcla.

El espectro I.R de la fracción B -Tabla 2- puso de manifiesto su naturaleza hidroxílica junto con la presencia de un grupo terciobutilo y de un(os) sistemas(s) aromático(s) monosustituido(s), todo lo cual nos hace suponer que se trata del carbinol terciario procedente de la adición de bromuro de fenilmagnesio al grupo carbonilo de la cetona II.

TABLA 2

Máximos de absorción característicos del espectro I.R de la fracción B. Estructura probable: $(C_6H_5)_2C(OH)-C(CH_3)_3$ ^a

Máximo de absorción (cm ⁻¹)	Intensidad	Asignación		
		Tipo de vibración		Grupo funcional
		tensión	deformación	
3570 1320 1150	fuerte media "	O-H asoc. C-O	O-H	grupo hidroxilo
3050 3020 1595 750 700	media " " fuerte "	=C-H(Ar) =C-H(Ar) C=C	=C-H f.plano =C-H f.plano	sist. aromático " " idem. monosust. " "
2960 b 2870 b 1440 1390 c 1370 c	fuerte media fuerte media fuerte	C-H asim. C-H sim.	C-H asim. C-H C-H	grupo terbutilo

^a Película entre ventanas de cloruro sódico. Aparato: Perkin Elmer, modelo 257.

^b Absorciones características de un grupo metilo.

^c Doblete asimétrico característico de un grupo terciobutilo.

eliminó el disolvente a vacío, obteniéndose 87.5 g.

El producto bruto de reacción se destiló a presión reducida, recogiendo las siguientes fracciones:

fracción A: p.eb. 63-72°C/0.5 torr.; 22.6 g.

fracción B: p.eb. 129-312°C/0.5 torr.; 56.6 g.

La fracción A se redestiló recogiendo, finalmente, 19.1 g. de la cetona deseada II, impurificada hasta un 15%* por su producto de reducción III por lo que se utilizó como tal para el paso siguiente.

1.3. Obtención del 1-fenil-2,2-dimetil-propanol-1. (III).

1.3.1 Por reducción de la 1-fenil-2,2-dimetil-propanona-1(II)

Se preparó por reducción de la cetona II con tetrahidroaluminato de litio, obteniéndose el carbinol III con un rendimiento muy elevado y pureza total según C.G.L.** Su estructura se comprobó mediante sus espectros de I.R - Tabla 3 - y de R.M.N - Tabla 4 - .

(*) Porcentaje estimado por triangulación de picos, suponiendo factores de respuesta idénticos para ambos productos.

(**) Columna de 2 m. de longitud y 1/8" de diámetro externo, rellena de goma de silicona al 1% sobre Chromo-sorb W. Temperatura de la columna: 150°C. Flujo de gas portador (N₂): 45-50 ml/min. Aparato: Perkin Elmer, modelo F-7.

TABLA 3

Máximos de absorción característicos del espectro
I.R del 1-fenil.2,2-dimetilpropanol-1^a.

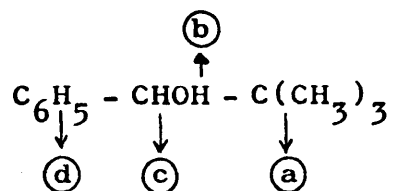
Máximo de absorción (cm ⁻¹)	Intensidad	Asignación		
		Tipo de vibración		Grupo funcional
		tensión	deformación	
3600-3400 1230 1050	fuerte media fuerte	O-H asoc. C-O	 O-H	grupo hidroxilo
3060 3020 1600 735 700	media " débil fuerte "	=C-H(Ar) =C-H(Ar) C=C	 =C-H(Ar) =C-H(Ar)	sistema aromático monosustituido
2960 2860 1450 1390b 1360b	fuerte media " débil media	C-H as. C-H sim.	 C-H(asim.) C-H C-H	grupo terbutilo

^aPelícula entre ventanas de cloruro sódico. Aparato Perkin Elmer, modelo 257.

^bDoblete asimétrico característico de un grupo terciobutilo.

TABLA 4

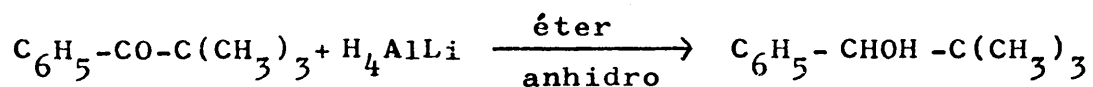
Espectro de R.M.N del 1-fenil-2,2-dimetil-propanol-1



Señal	Desplazamiento δ (ppm)	Multiplicidad	Intensidad	Asignación
Ⓐ	0.90	singlete	9 H	$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$
Ⓑ	2.13	singlete	1 H	$-\text{OH}$
Ⓒ	4.36	singlete	1 H	$\text{C}-\text{H}$
Ⓓ	7.30	singlete	5 H	$-\text{C}_6\text{H}_5$

^aMuestra disuelta en CCl_3D . Referencia interna: TMS. Temperatura ambiente. Aparato: Perkin Elmer R-10 (60 MHz).

Experimental:



M(g./mol) 162.0 37.9

164.0

En un matraz de tres bocas de 500 ml. de capacidad, provisto de un sistema de agitación mecánica, refrigerante de reflujo y embudo de adición, con todas sus sa-

lidas al exterior protegidas con tubos de cloruro cálcico, se colocaron 1.5 g. (0.036 moles) de tetrahidruroaluminato de litio* dispersos en 60 ml. de éter anhidro **; a continuación, se añadieron 19.1 g. (0.12 moles) de la cetona II disueltos en 30 ml. de éter anhidro **, a velocidad suficiente para mantener un reflujo suave. Finalizada la adición, se mantuvo la masa de reacción a reflujo suave durante 2 h. sobre baño de agua.

Se destruyó el exceso de tetrahidruroaluminato de litio* adicionando una pequeña cantidad de acetato de etilo y se hidrolizó la masa de reacción con 130 ml. de ácido sulfúrico 1 M, dejándola en reposo durante 16 h. Se decantó la fase etérea y la fase acuosa se extrajo en tres porciones de 50-60 ml, de éter; los extractos etéreos reunidos se lavaron sucesivamente con agua, disolución saturada de bicarbonato sódico y agua hasta pH neutro y se dejaron secar durante 12 h. sobre sulfato magnésico anhidro. Se eliminó el disolvente a vacío quedando un residuo bruto de 19 g.

El producto bruto de reacción se purificó destilándolo a vacío, recogiénose una sola fracción con un p. eb. de 59-60°C a una presión de 0.2 torr. Peso: 18.2 g. Rendimiento: 94%.

1.3.2. Por reacción del cloruro de terbutilmagnesio con benzaldehído.

A la vista de los resultados poco satisfactorios de la síntesis del carbinol III descrita anteriormente — secciones 1.2 y 1.3.1 — se ensayó su preparación en una sola etapa por condensación del cloruro de terbutilmagnesio con benzaldehído, de acuerdo con el procedimiento descrito por Conant y Blatt (6).

(*) Purum. Fluka A.G. Buchs S.G. Suiza.

(**) Purificado y secado según A.I. Vogel (3), pág. 163-5.

La C.G.L* de la mezcla bruta de reacción indicó la presencia de dos productos principales con tiempos de retención en la relación 1/2.1 que se identificaron como alcohol bencílico y el carbinol deseado III, respectivamente, por comparación de los tiempos de retención. La formación del alcohol bencílico se explica fácilmente debido a la tendencia de los halogenuros de alquilmagnesio con átomos de hidrógeno en posición beta a actuar como agentes reductores, especialmente, frente a sustratos carbonílicos aromáticos (7).

Se intentó la separación de III por destilación fraccionada del producto bruto sin éxito. La fracción A -véase experimental- estaba constituida, principalmente, por alcohol bencílico, mientras que la fracción B constaba de alcohol bencílico y el carbinol III, en cantidades aproximadas del 56%** y 42%**, respectivamente.

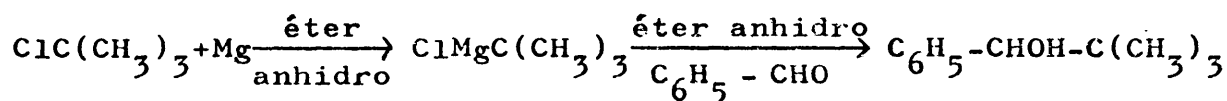
El problema que suponía la purificación del carbinol III se resolvió al resultar perfectamente factible la separación del cloruro de bencilo y del 1-cloro-1-fenil-

(*) Columna de 2 m. de longitud y 1/8" de diámetro externo, rellena de goma de silicona al 1% sobre Chromosorb W. Temperatura de la columna: 150°C. Flujo de gas portador (N₂): 45-50 ml/min. Aparato: Perkin Elmer: modelo F-7.

(**) Porcentajes estimados por triangulación de picos (C.G.L) suponiendo factores de respuesta idénticos para ambos carbinoles.

-2,2-dimetil-propano por destilación fraccionada -sección 1.4-. En el contexto de esta síntesis, esta segunda ruta -sección 1.3- resultó más rápida y de mayor rendimiento que la primera -sección 1.2-.

Experimental:



M(g./mol)

92.5 24.3

106.0

164.0

En un matraz de tres bocas de 3 l. de capacidad, provisto de un sistema de agitación mecánica, refrigerante de reflujo y un embudo de adición, con todas sus salidas al exterior protegidas con tubos de cloruro cálcico, se colocaron 80.2 g. (3.3 at-g.) de torneaduras de magnesio* en 760 ml. de éter anhidro** y se añadieron 1 ml. de yoduro de metilo y una escama de yodo para catalizar la reacción, y 259 g. (2.8 moles) de cloruro de terbutilo*** disueltos en 300 ml. de éter anhidro**. En un principio, la adición del derivado halogenado fué muy lenta y se mantuvo la masa de reacción a reflujo calentando suavemente con un baño de agua hasta que se observó que había comenzado la reacción; a partir de esta etapa de la reacción se quitó el baño de agua, se refrigeró la masa de

(*) E. Merck AG Darmstadt. Magnesio según Grignard: contenido mínimo 99.5%.

(**) Purificado y secado según A.I.Vogel (3), pág. 163-5.

(***) Recientemente destilado sobre pentóxido de fósforo.

reacción con un baño de hielo y sal, y se adicionó el resto del cloruro de terciobutilo. Finalizada la adición se calentó suavemente la masa de reacción durante 4 h.

A continuación, manteniendo constantemente la agitación, se añadieron 171.1 g. (1.6 moles) de benzaldehído* disueltos en 120 ml. de éter anhidro**, manteniendo refrigerada la masa de reacción con un baño de hielo y sal. Finalizada la adición, se mantuvo la agitación durante 1 h. más y se hidrolizó con 230 ml. de ácido clorhídrico concentrado disueltos en 250 ml. de agua. Se decantó la fase etérea y la fase acuosa se extrajo con tres porciones de 80-100 ml. de éter; los extractos etéreos reunidos se lavaron sucesivamente con agua, solución saturada de bicarbonato sódico y agua hasta pH neutro, y se dejaron secar durante 12 h. sobre sulfato magnésico anhidro. Se eliminó el disolvente a vacío, recogiendo un residuo de 240 g.

El producto bruto se rectificó a presión reducida, recogiendo dos fracciones:

fracción A : p.eb.: 55-65°C/0.1 torr.

fracción B : p.eb.: 70-22°C/0.1 torr.

1.4. Preparación del 1-cloro-1-fenil-2,2-dimetil-propano (IV).

Se obtuvo por reacción del 1-fenil-2,2-dimetilpropanol-1 con cloruro de tionilo, de acuerdo con el procedimiento descrito por Winstein y Morse (8).

Se utilizó como material de partida una muestra de III impurificada con alcohol bencílico y con un conte-

(*) Recientemente destilado a presión reducida.

(**) Purificado y secado según A.I.Vogel (3), pág. 163-5.

nido del 44%* en dicho carbinol.

La C.G.L** del producto bruto de reacción indicó la presencia de dos únicos componentes de tiempos de retención en la relación 1/3.9, que se pudieron separar tras varias rectificaciones cuidadosas -véase experimental-. El componente de menor tiempo de retención se identificó como cloruro de bencilo por comparación con una muestra auténtica -C.G.L** e I.R -mientras que el de tiempo de retención mayor se identificó como 1-cloro-1-fenil-2,2-dimetil-propano (IV), mediante sus espectros de I.R -Tabla 5- y R.M.N -Tabla 6-.

(*) Las proporciones relativas se han determinado por triangulación de picos, suponiendo idéntico factor de respuesta para ambos productos.

(**) Columna de 2 m. de longitud y 1/8" de diámetro externo, rellena de goma de silicona al 1% sobre Chromosorb W. Temperatura de la columna: 110°C. Flujo de gas portador: 45-50 ml/min. Aparato: Perkin Elmer, modelo F-7.

TABLA 5

Máximos de absorción característicos del espectro I.R
del 1-cloro-1-fenil-2,2-dimetil-propano ^a(fracción B-3)

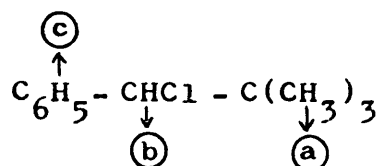
Máximo de absorción (cm ⁻¹)	Intensidad	Asignación		
		Tipo de vibración		Grupo funcional
		tensión	deformación	
3060	débil	=C-H(Ar)		sistema aromático monosustituído
3010	"	=C-H(Ar)		
1600	"	C=C		
725	fuerte		=C-H(Ar)	
700	"		=C-H(Ar)	
2960	fuerte	C-H asim.		Grupo terbutilo
2860	media	C-H sim.		
1390 ^b	"		C-H	
1360 ^b	fuerte		C-H	
750	fuerte	C-Cl		derivado halogenado

^aPelícula entre ventanas de cloruro sódico. Aparato: Perkin Elmer, modelo 257.

^bDoblete asimétrico característico de un grupo terbutilo.

TABLA 6

Espectro de R.M.N del 1-cloro-1fenil-2,2-dimetil-
-propano ^a(fracción B-3).

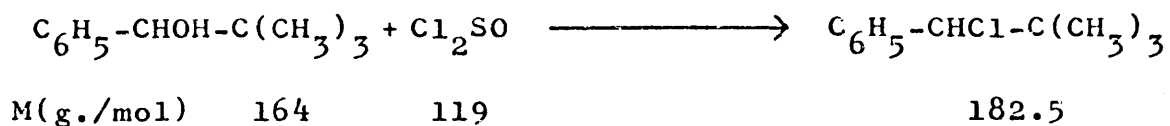


Señal	Desplazamiento δ (ppm)	Multiplicidad	Intensidad	Asignación
③	0.96	singlete	9 H	$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$
②	4.64	singlete	1 H	$-\text{CH}$
①	7.29 ^b	singlete aparente	5 H	C_6H_5

^aMuestra disuelta en Cl_4C . Referencia interna: TMS. Temperatura ambiente. Aparato: Perkin Elmer, modelo R-12(MHz).

^bMedido en el centro de gravedad del singlete aparente.

Experimental:



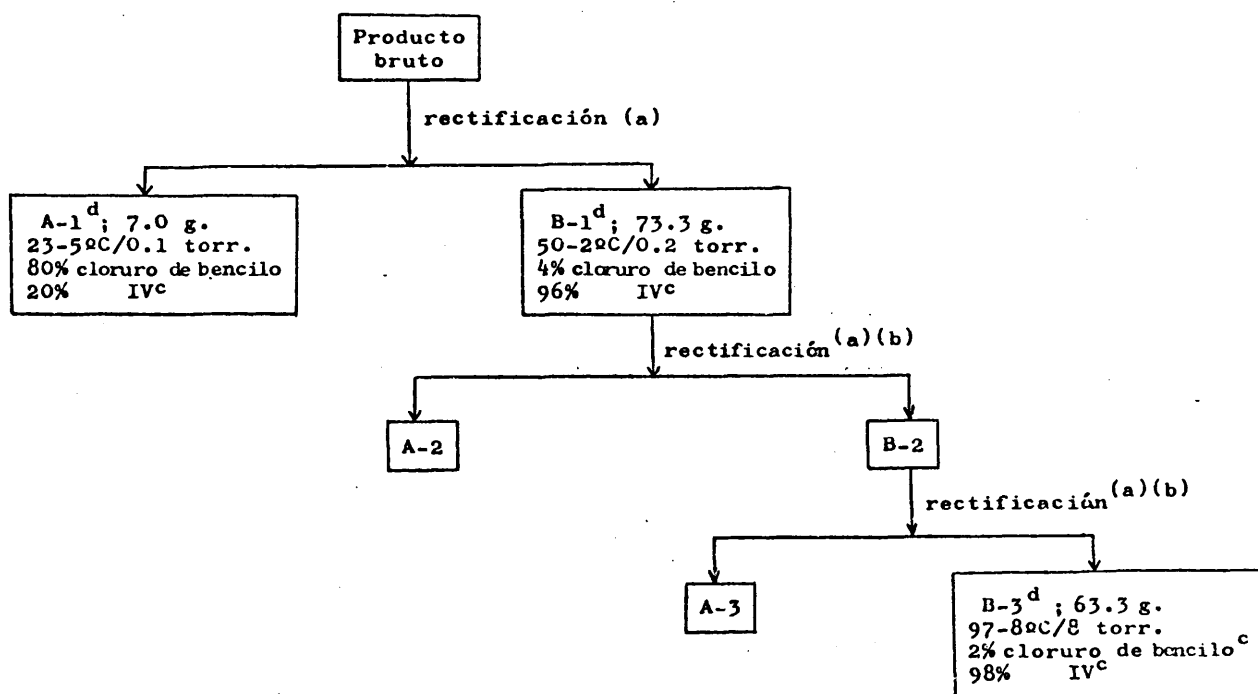
En un matraz de dos bocas de 500 ml. de capacidad, provisto de un refrigerante de reflujo y un embudo de adición, con todas sus salidas al exterior protegidas

con tubos de cloruro cálcico, se colocaron 136.9 g. (1.15 moles) de cloruro de tionilo *, refrigerandose el matraz de reacción con un baño de hielo y sal; una vez enfriado el cloruro de tionilo, se añadieron lentamente 134. g. de mezcla de una composición estimada en 58 g. (0.45 moles) de alcohol bencílico y 76 g. (0.44 moles) de III. Finalizada la adición del carbinol, se dejó la masa de reacción en reposo a temperatura ambiente durante 12 h.

El exceso de cloruro de tionilo se eliminó a presión reducida manteniendo la masa de reacción a temperatura ambiente. Se adicionaron 150 ml. de éter y se lavó sucesivamente con agua helada, solución fría de bicarbonato sódico al 5% y agua fría hasta pH neutro. Decantada la fase etérea se secó sobre carbonato potásico anhidro durante 12 h. y se eliminó el éter a vacío, recogiénose 83.3 g. de residuo bruto.

El producto bruto de reacción se sometió a cuidadosas rectificaciones según el esquema que sigue - figura 4 - hasta lograr una fracción suficientemente pura del producto deseado, obteniéndose 63.3 g. (0.35 moles) de IV. Rendimiento neto: 76%.

(*) Purificado según A.I. Vogel (3), pág. 189.



- (a) Características de la columna de fraccionamiento empleada: Tipo, Vigreux. Longitud: 25 cm. Diámetro: 2 cm.
- (b) Características de las fracciones recogidas intermedias: A-2: temperatura de ebullición, 82-40°C/10 torr. Peso, 3 g. B-2: temperatura de ebullición, 100-10°C/10 torr. Peso, 69.9 g. A-3: temperatura de ebullición, 75-70°C/8 torr. Peso, 4.5 g.
- (c) Las proporciones relativas han sido determinadas por triangulación de picos, suponiendo idéntico factor de respuesta para ambos compuestos.
- (d) Columna de 2 m. de longitud y 1/8" de diámetro externo, rellena de polifeniléter al 4% sobre Chromosorb G W-AW/DMCS(80/100). Temperatura de la columna: 150°C. Flujo de gas portador: 45-50 ml/min. Aparato: Perkin Elmer, modelo F-7.

Figura 4.

1.5. Síntesis del 3-fenil-4,4-dimetil-pentanol-1 (VII).

Para obtener este compuesto a partir de IV nos planteamos dos posibles rutas de síntesis, que tenían en común la introducción de los dos carbonos necesarios por condensación del óxido de etileno con dos reactivos orgánicos, RMgCl y RLi ($\text{R} = 1\text{-fenil-2,2-dimetil-propilo}$), el primero obtenible directamente a partir de IV, y el segundo, también a partir de IV vía (1-fenil-2,2-dimetil-propil)-metil-éter (figura 5).

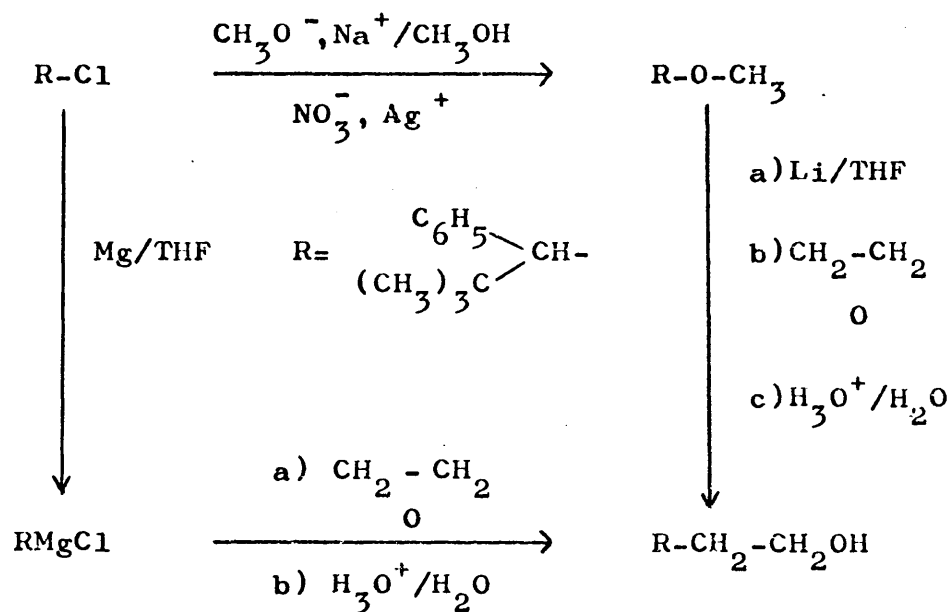


Figura 5.

En primer lugar se intentó la síntesis del carbinol vía el organolítico, por estimar que la mayor reactividad general de este tipo de compuestos compensaría la

dificultad de esta estructura particular debido a su api
ñamiento estérico.

La obtención del propio reactivo organolítico falló, por lo que este camino hubo de ser desechado. El reactivo de Grignard pudo obtenerse sin mayores dificultades pero su condensación con el óxido de etileno hubo de realizarse a presión elevada para conseguir rendimientos medianamente aceptables -véase sección 1.5.2.-.

1.5.1. Intento de síntesis de VII, vía organolítico/óxi do de etileno.

La síntesis del 3-fenil-4,4-dimetil-pentanol-1 la planteamos, en un principio, por reacción del 1-fenil-2,2-dimetilpropil-litio con óxido de etileno, de acuerdo con el procedimiento operatorio descrito por Gilman, Aoki y Wittemberg (9). La dificultad de la síntesis radica en la obtención del organolítico debido a que no se puede obtener por el método general de reacción directa del derivado halogenado correspondiente con un alquil-litio ya que, según han comprobado Gilman y McNinch (10), que han estudiado la preparación de la serie $C_6H_5-CHR-Li$ ($R=Me, Et, Pr^i$), la obtención debe realizarse por tratamiento con litio me
tálico del éter metílico correspondiente. Al tratar de se
guir este método, nuestro primer paso consistió en realizar la síntesis del 1-fenil-2,2-dimetil-propil-metil-éter,

compuesto no descrito en la bibliografía.

1.5.1.1. Síntesis del (1-fenil-2,2-dimetil-propil)-metil-éter (VI).

En principio, se intentó la síntesis de Willianson, siguiendo el método operatorio descrito por Van Duzee y Adkins (11) para la obtención de benciléteres - figura 6.-.

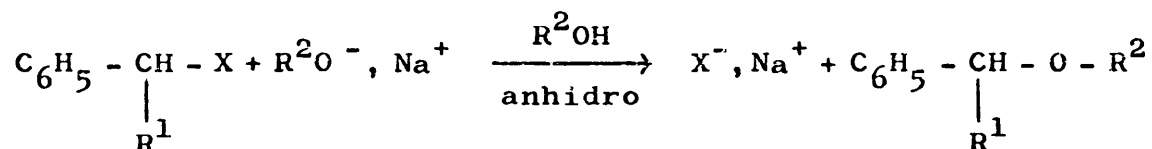


Figura 6.

En tales condiciones la reacción no progresa en nuestro caso particular ya que recuperamos inalterado el derivado halogenado de partida IV.

Hemos interpretado este hecho en función de la falta de reactividad debida al apiñamiento estérico que presentan estas estructuras de tipo neopentílico frente a reacciones $\text{S}_{\text{N}}2$.

A la vista de este resultado, se pensó en forzar la reacción hacia un camino $\text{S}_{\text{N}}1$ utilizando catión Ag^+

como catalizador electrófilo para facilitar la salida del halógeno como ión halogenuro y hacer posible el ataque del alcóxido -fase rápida- al catión carbonio de tipo bencílico formado en la primera etapa -fase lenta- de la reacción, de acuerdo con las líneas generales enunciadas por A. Streitwieser(12), obteniéndose así el éter VI con buen rendimiento. Su estructura fue confirmada mediante sus espectros I.R -Tabla 7- y de R.M.N -Tabla 8-. La C.G.L^a del producto destilado indicó una pureza superior al 98%.

TABLA 7

Máximos de absorción del espectro I.R de VI^a.

Máximo de absorción (cm ⁻¹)	Intensidad	Asignación		
		Tipo de vibración		Grupo funcional
		tensión	deformación	
3060 3020 1630 740 700	débil " fuerte " "	=C-H(Ar) =C-H(Ar) C=C	=C-H(Ar) =C-H(Ar)	sistema aromático monosustituido.
2805 1275 1100	débil fuerte "	C-H asim. C-O-C " C-O-C sim.		función éter
2960 2860 1390 ^b 1360 ^b	fuerte " media fuerte	C-H C-H	C-H C-H	grupo terbutilo

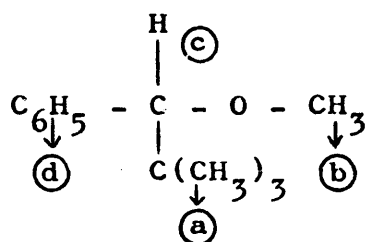
^aPelícula entre ventanas de cloruro sódico. Aparato: Perkin Elmer, modelo 257.

^bDoblete asimétrico característico de un grupo terbutilo.

Columna de 2 m. de longitud y 1/8" de diámetro externo, rellena de polifeniléter al 4% sobre Cromosorb G AW-DMCS(80/100). Temperatura de la columna: 130°C. Flujo de gas portador (N₂): 45-50 ml/min. Aparato: Perkin Elmer, modelo F-7.

TABLA 8

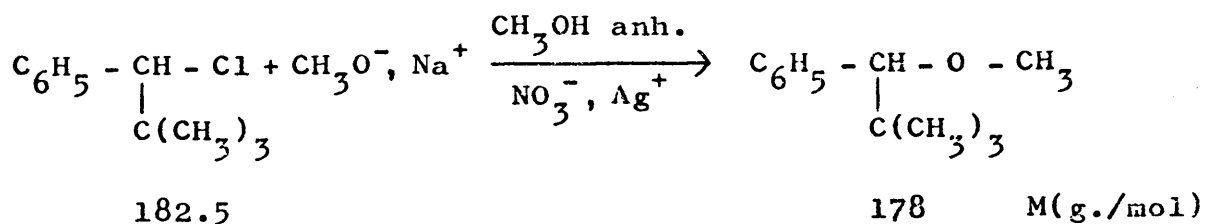
Espectro de R.M.N de VI.^a



Señal	Desplazamiento δ (ppm)	Multiplicidad	Intensidad	Asignación
(a)	0,87	singlete	9 H	$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$
(b)	3,14	singlete	3 H	$-\text{O}-\text{CH}_3$
(c)	3,72	singlete	1 H	$-\text{CH} \text{ } \overset{\text{O}^-}{\underset{\text{C}_6\text{H}_5}{\parallel}}$
(d)	7,29	singlete	5 H	C_6H_5^-

^aMuestra disuelta en Cl_4C . Referencia interna: TMS. Aparato: Perkin Elmer, modelo R-10 (60 MHz).

Experimental:



En un matraz de dos bocas de 500 ml. de capacidad, provisto de un embudo de adición, refrigerante de re

flujo y agitador magnético, con todas sus salidas al exterior protegidas con tubos de cloruro cálcico, se colocaron 120 ml. de metanol anhidro* en los que se disolvieron 5.1 g. (0.03 moles) de nitrato de plata; a continuación, se añadieron 4.4 g. (0.024 moles) de 1-cloro-1-fenil-2,2-dimetil-propano disueltos en 100 ml. de metanol anhidro*, observándose la aparición inmediata de un precipitado blanco lechoso que evolucionó a pardo negruzco, manteniéndose la masa de reacción a reflujo durante 100 min.

Finalizada esta etapa de la reacción, se añadieron 0.054 moles de metóxido sódico** disueltos en 14 ml. de metanol anhidro*, manteniendo el reflujo durante 10 h. 45 min. A continuación, se añadieron 100 ml. de éter y 100 ml. de agua destilada. Se decantaron ambas fases y se extrajo la fase acuosa con tres porciones de 50-60 ml. de éter; los extractos etéreos reunidos se lavaron repetidas veces con agua destilada, dejándolos secar sobre sulfato magnésico anhidro y eliminándose el éter a vacío.

El producto bruto de reacción se destiló a presión reducida utilizando una columna de fraccionamiento Vigreux de 10 cm. de longitud, recogiendo una fracción principal de 3.2 g. a 79-81°C/7 torr. Rendimiento: 76%.

1.5.1.2. Intento de preparación del 1-fenil-2,2-dimetil-propil-litio.

Se intentó efectuar la reacción en las condiciones descritas por Gilman y McNinch (10) para la serie $C_6H_5-CHR-Li$ ($R = Me, Et, Pr^i$), excepto que el litio metálico utilizado no estaba finamente dividido por dificultades técnicas para conseguirlo en tal estado. La reacción fa -

(*) Purificado y secado según A.I.Vogel (3), pág. 169.

(**) Preparado por reacción de 1.24 g. (0.054 moles) de sodio con 14 ml. de metanol anhidro.

lló recuperándose inalterado el éter (VI) de partida.

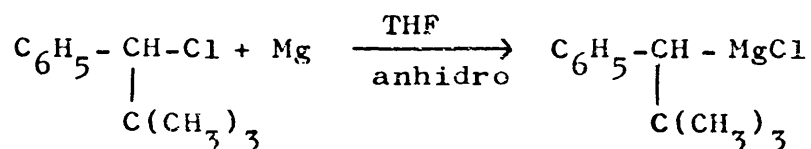
Un segundo intento en condiciones ligeramente más vigorosas (150C más de temperatura y tiempo de reacción doce veces superior) falló igualmente. Sin pretender agotar el tema, cabe apuntar como posibles causas de este fallo el impedimento estérico mayor del sustrato y/o la falta de extrema división del metal utilizado.

1.5.2. Preparación del 3-fenil-4,4dimetil-pentanol-1, vía magnesiano/óxido de etileno.

1.5.2.1. Síntesis del cloruro de 1-fenil-2,2-dimetil-propilmagnesio.

Se obtuvo por reacción del 1-cloro-1-fenil-2,2-dimetil-propano con magnesio, de acuerdo con el procedimiento descrito por Aaron, Dull, Schmiegel, Jaeger, Chaschi y Mosher (12). El requisito fundamental para su formación radica en la utilización como disolvente de tetrahidrofurano absolutamente seco.

Experimental:



M(g./mol) 182.5 24.3

En un matraz de tres bocas de 500 ml. de capacidad, provisto de agitación mecánica, refrigerante de reflujo y un sistema para adaptar un embudo de adición y una entrada de nitrógeno al sistema, con todas sus salidas al exterior protegidas con tubos de cloruro cálcico, se colocaron 1.5 g. (0.06 moles) de magnesio*, 50 ml. de tetrahidrofurano** y 0.3 ml. de 1,2-dicloroetano, como iniciador de la reacción de formación del magnesiano; a continuación, se adicionaron muy lentamente 10 g. (0.06 moles) de 1-cloro-1-fenil-2,2-dimetil-propano disueltos en 15 ml. de tetrahidrofurano absolutamente seco. Finalizada la adición se agitó la masa de reacción -marrón oscuro- a temperatura ambiente durante nueve horas, y se utilizó en la siguiente etapa de la síntesis -sección 1.5.2.2.-.

1.5.2.2. Síntesis del 3-fenil-4,4-dimetil pentanol-1 (VII).

Se obtuvo por reacción del cloruro de 1-fenil-2,2-dimetil-propil-magnesio con óxido de etileno. Aaron, Dull y col. (13) habían estudiado la carbonatación de V para obtener el ácido 2-fenil-3,3-dimetil-butanoico, señalando que el rendimiento de la reacción disminuye considerablemente cuando se utiliza anhídrido carbónico o se hace burbujear anhídrido carbónico gaseoso a través de la disolu

(*) E. Merck AG Darmstadt. Magnesio según Grignard: contenido mínimo: 99.5%.

(**) Ha sido purificado por tratamiento con potasa seguido de ebullición sobre sodio hilado y rectificación posterior en columna de relleno sobre dicho metal. Para su empleo en esta reacción es absolutamente necesario tenerlo a reflujo durante 2-3 h. sobre tetrahidruroaluminato de litio antes de destilarlo, y utilizar inmediatamente la fracción intermedia del destilado.

ción del magnesiano a presión ambiente y, únicamente, se realiza la síntesis con éxito si se hace reaccionar el magnesio con anhídrido carbonico gaseoso a una presión de 2.1-3.4 atm. Siguiendo estas directrices, realizamos la condensación del reactivo de Grignard (V) con óxido de etileno a presión superior a la atmosférica.

El análisis por C.G.L* de la mezcla bruta de reacción indicó la presencia de tres productos principales con tiempos de retención en la relación 1/2.1/2.9. Dicha mezcla se sometió a una destilación fraccionada -véase experimental-. La composición de las fracciones se siguió por C.G.L y espectroscopia infrarroja, consiguiendo se aislar, finalmente, en las fracciones C-II y B-III el componente de mayor tiempo de retención, que resultó ser el producto deseado (VII), según se identificó mediante sus espectros I.R -Tabla 9- y de R.M.N -Tabla 10- en condiciones de gran pureza (99% por C.G.L).

(*) Columna de 6 pies de longitud y 1/8" de diámetro externo, rellena de UCC al 10% sobre Chromosorb W AW-DMCS(80-100). Temperatura programada: 110 — 190°C velocidad de calentamiento, 10°C/min. Aparato Hewlett Packard, modelo 5754. Flujo de gas portador: 50 ml/min.

TABLA 9

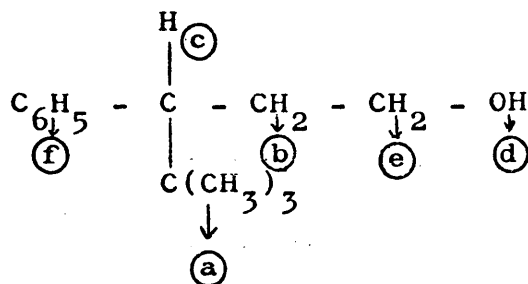
Máximos de absorción característicos del espectro
I.R del 3-fenil-4,4-dimetil-pentanol-1^a.

Máximo de absorción (cm ⁻¹)	Intensidad	Asignación		
		Tipo de vibración		Grupo funcional
		tensión	deformación	
3500-3200 1245 1030	fuerte media "	O-H(asoc.) C-O	 O-H	grupo hidroxilo
3050 3020 1600 725 700	débil " " fuerte "	=C-H(Ar) =C-H(Ar) C=C	 =C-H(Ar) =C-H(Ar)	sistema aromático
1390 ^b 1360 ^b	media "	C-H C-H		grupo terbutilo

^aPastilla de bromuro potásico entre ventanas de cloruro sódico. Aparato: Perkin Elmer, modelo 256.

^bDoblete asimétrico característico de un grupo terbutilo.

TABLA 10

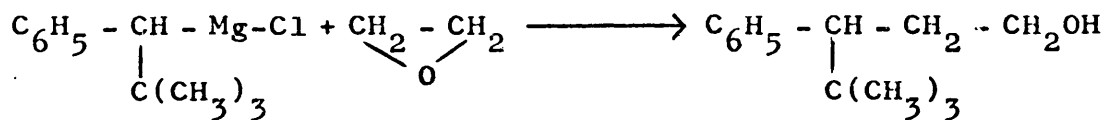
Espectro de R.M.N del 3-fenil-4,4-dimetil-pentanos-1^a.

Señal	Desplazamiento	Multiplicidad	Intensidad	Asignacion
Ⓐ	0.89	singlete	9 H	-C(CH ₃) ₃
Ⓑ	2,05-1,67	multiplete complejo	2 H	-CH ₂ -
Ⓒ	2,27-2,55	multiplete complejo	1 H	CH
Ⓓ	2,49 ^b	singlete	1 H	-OH
Ⓔ	3,00-3,40	multiplete complejo	2 H	-CH ₂ -OH
Ⓕ	7,17	singlete	5 H	-C ₆ H ₅

^aMuestra disuelta en Cl₄C. Referencia interna: TMS. Aparato: Perkin Elmer, modelo R-10 (60 MHz).

^bComprobamos que la señal correspondía al grupo hidroxilo, porque al registrar el espectro en el sistema Cl₄C/CCl₃D cambió de posición y se solapó con el multiplete correspondiente a la señal b.

Experimental:



M(g./mol)

252

La disolución de V (sección 1.5.2.1) se introdujo en una botella de 500 ml. de un aparato Parr de hidrogenación y se añadió óxido de etileno líquido en exceso (25 ml. aproximadamente), se cerró la botella y se conectó el conducto de entrada de gases a una bala de nitrógeno; la presión en el interior de la vasija de reacción se mantuvo entre 1.7 atm. y 2.4 atm., a temperatura ambiente y con agitación, durante tres horas y media. Se añadieron 50 ml. de éter y la masa de reacción se hidrolizó añadiendo cuidadosamente 180 ml. de una disolución fría de ácido clorhídrico 2N; se decantaron ambas fases, acuosa y orgánica, y la fase acuosa se extrajo con tres porciones de 20-30 ml. de éter; los extractos etéreos reunidos se lavaron sucesivamente con agua, solución saturada de bicarbonato sódico y agua hasta pH neutro; se dejaron secar durante 12 h. sobre sulfato magnésico anhidro y se eliminó el disolvente a vacío.

El producto bruto de reacción se sometió a una destilación fraccionada, recogiendo las fracciones que se indican en el esquema siguiente -figura 7-.

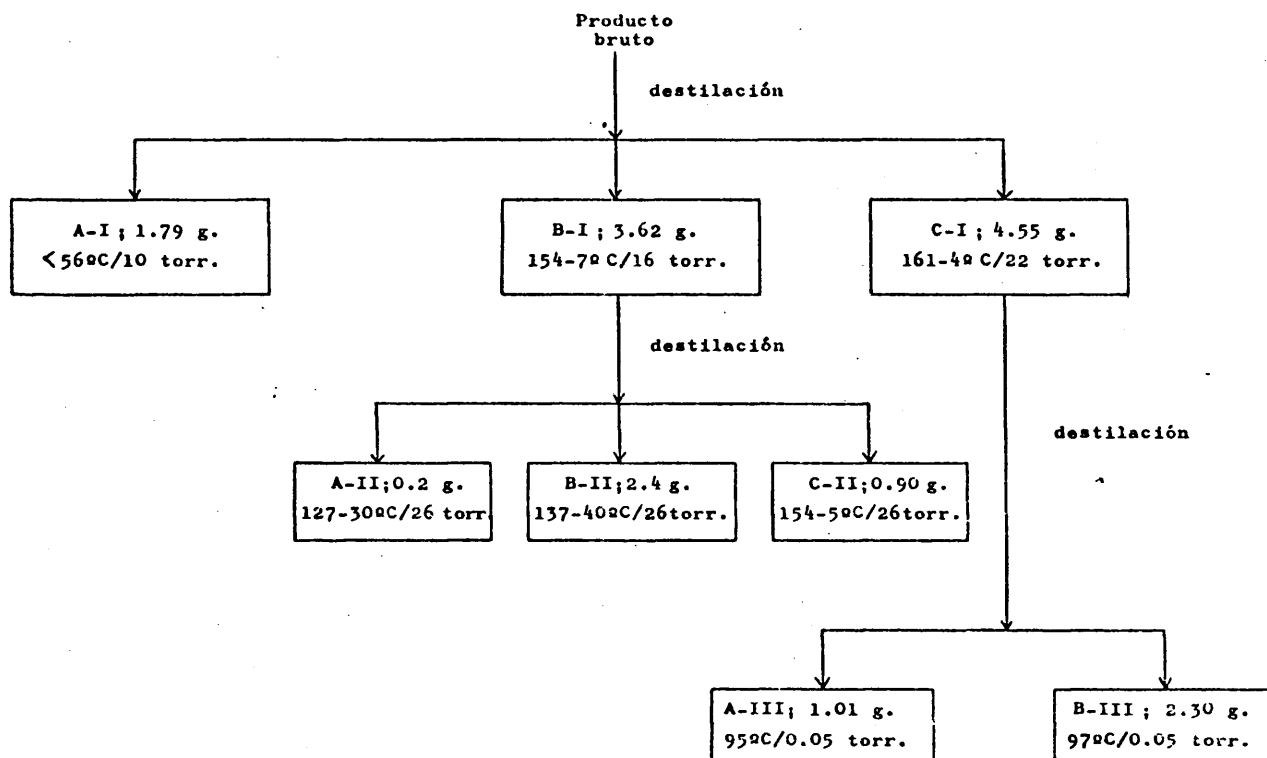


Figura 7.

La fracción A-I estaba constituida casi exclusivamente (C.G.L)* por el componente de menor tiempo de retención de los presentes en la mezcla bruta. Su espectro I.R mostró la ausencia de bandas atribuibles a un sistema aromático, por lo que fue desechada. Por el contrario, el espectro I.R de las fracciones B-I y C-I era coherente con la presencia en las mismas del producto esperado, por lo

(*) Columna de 6 pies de longitud y 1/8" de diámetro externo, rellena de UCC al 10% sobre Chromosorb W-AW DMCS (80/100). Temperatura programada: 110 -- 190°C, velocidad de calentamiento: 10°C/min. Flujo de gas portador: 45 ml/min. Aparato: Hewlett Packard, modelo 5754.

que se volvieron a rectificar.

La identidad y pureza (99%) de las fracciones C-II y B-III se comprobó por C.G.L*. En total se recogieron 4.7 g. de VII. Rendimiento: 31%.

1.6. Preparación del 3-fenil-4,4-dimetil-pentanal (VIII).

La síntesis del aldehído (VIII) se llevó a cabo por oxidación del alcohol correspondiente (VII) con carbonato de plata depositado sobre celita, reacción de la que teníamos experiencia directa anterior en nuestro Departamento (1). Recientemente, Fetizon y Mousseron (14) han demostrado que la oxidación de alcoholes primarios a aldehídos mediante determinadas sales de plata constituye un valioso método de síntesis, debido a su gran selectividad, siendo el carbonato la sal de plata con la que se obtienen los resultados óptimos.

En nuestro caso, el análisis por C.G.L* del producto bruto de reacción indicó la presencia de dos componentes con tiempos de retención en la relación 1/1.06 en la proporción del 34 y 66%, respectivamente. El espectro

(*) Columna de 6 pies de longitud y 1/8" de diámetro externo, rellena de UCC al 10% sobre Chromosorb W-AW DMCS (80/100). Temperatura programada: 110 -- 190°C, velocidad de calentamiento: 10°C/min. Flujo de gas portador: 45 ml/min. Aparato: Hewlett Packard, modelo 5754.

I.R de esta mezcla indicó la presencia de grupos hidroxilo así como de funciones carbonilo. El producto de tiempo de retención menor corresponde al alcohol de partida según pudimos comprobar por comparación (C.G.L)* con una muestra auténtica. El producto de tiempo de retención mayor resultó ser el aldehído buscado (VIII) y se aisló de la mezcla mediante el reactivo Girard T; su estructura, una vez purificado, se comprobó mediante espectroscopía I.R -Tabla 11-. La pureza de este aldehído se estimó en un 98% (C.G.L).

(*) Columna de 6 pies de longitud y 1/8" de diámetro externo, rellena de UCC al 10% sobre Chromosorb W-AW DMCS (80/100). Temperatura programada: 110 -- 190°C, velocidad de calentamiento: 10°C/min. Flujo de gas portador: 45 ml/min. Aparato: Hewlett Packard, modelo 5754.

TABLA 11

Máximos de absorción característicos del espectro I.R.
del 3-fenil-4,4-dimetil-pentanal^a.

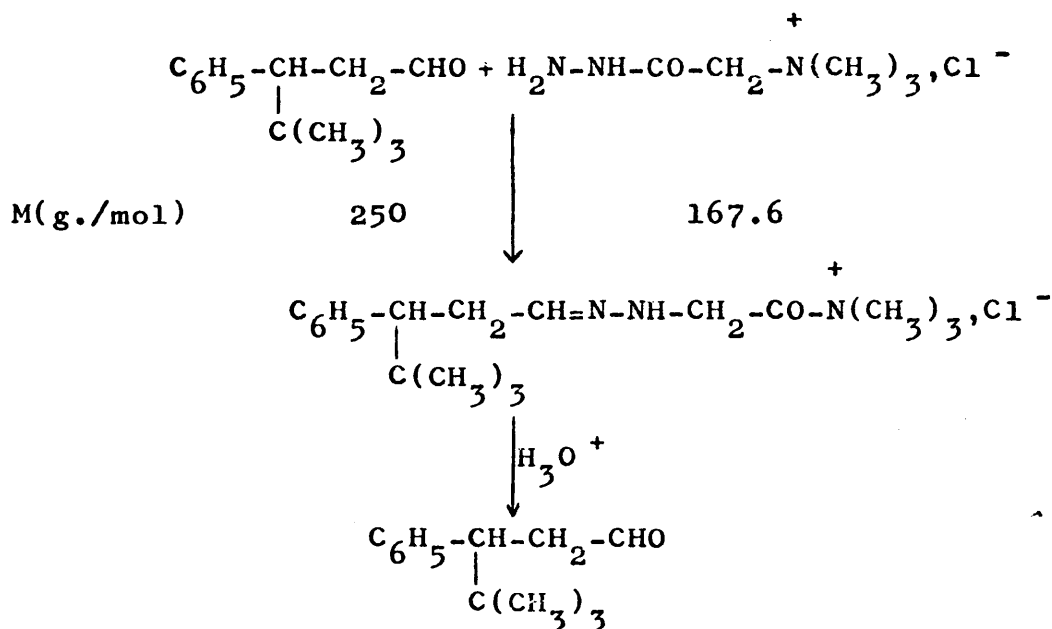
Máximos de absorción (cm ⁻¹)	Intensidad	Asignación		
		Tipo de vibración		Grupo funcional
		tensión	deformación	
2800 2700 1720	débil " fuerte	(O=)C-H (O=)C-H C=O		grupo aldehído
3070 3050 3020 1600 700 ^b	débil " " " fuerte	=C-H(Ar) =C-H(Ar) =C-H(Ar) C=C	=C-H(Ar)	sistema aromático monosustituido.
1390 ^c 1360 ^c	media "		C-H C-H	grupo terbutilo

^aMuestra disuelta en Cl₄C: película entre ventanas de cloruro sódico. Aparato: Perkin Elmer, modelo 257.

^bLa segunda absorción correspondiente a un sistema aromático monosustituido (730 cm⁻¹) se encuentra solapada con la absorción del Cl₄C.

^cDoblete asimétrico característico del grupo terbutilo.

Experimental:



En un matraz de fondo redondo de 100 ml. de capacidad se introdujeron 1.14 g. de la mezcla carbinol/aldehido* disueltos en 6 ml. de etanol superseco**; a continuación, se añadieron 0.6 g. de ácido acético glacial y 0.6 g. (3.6 moles) de hidrazinocarbonilmetiltrimetilamonio - reactivo Girard T-*** y se hirvió a reflujo la mezcla durante 90 min.

Mientras tanto, se introdujeron en un erlenmeyer de 100 ml. de capacidad 24 ml. de agua destilada, 10 g. de hielo, 0.62 ml. de una disolución de hidróxido sódico al 50% y 5.2 ml. de benceno y se agitó vigorosamente hasta que desapareció el hielo.

Sobre esta mezcla se vertió la masa de reacción anterior y se agitó mecánicamente; se separó la fase acuosa

(*) La cantidad de aldehído presente en la mezcla utilizada se estimó en 0.34 mg. - estimado por C.G.L; sección 1.6.2 - .

(**) Purificado y secado según A.I.Vogel (3), pág. 168, método 2.

(***) E.Merck AG Darmstadt. Purum.

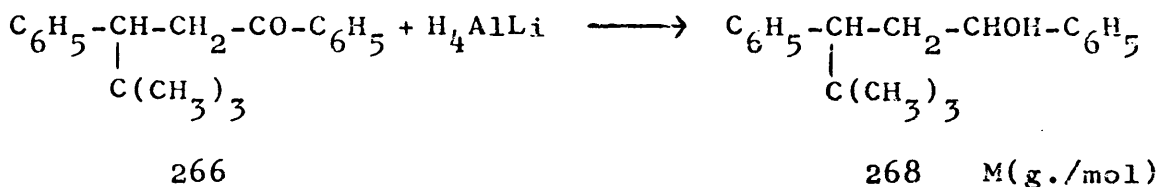
sa en un embudo de decantación y se volvió a agitar con 2 ml. de benceno y a decantar. A esta capa acuosa se agregaron 3.1 ml. de ácido clorhídrico concentrado y 12.1 ml. de benceno y se dejó estar, agitándose frecuentemente, durante una hora. Se separó la nueva capa bencénica, se lavó con dos porciones de 10 ml. de agua, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se eliminó el disolvente a vacío, quedando un residuo de 0.280 mg. que se identificó como 3-fenil-4,4-dimetil-pentanal.

1.7. Síntesis del 1,3-difenil-4,4-dimetil-pentanol-1 (mezclas de diastereómeros racémicos).

1.7.1. A partir de la 1,3-difenil-4,4-dimetil-pentanona-1.

Se efectuó la reducción con tetrahidruroaluminio de litio, empleando como disolvente éter anhidro, a la temperatura de ebullición del mismo de acuerdo con el procedimiento habitual de este tipo de reducciones, obteniéndose un rendimiento prácticamente cuantitativo. El análisis del producto bruto de reacción se llevó a cabo por C.G.L* e indicó que estaba constituido, prácticamente, por la mezcla de los carbinos diastereómeros esperados.

Experimental:



(*) Véase sección 3.2, las condiciones de valoración de los carbinos diastereómeros.

En un erlenmeyer de 500 ml. de capacidad, provisto de un sistema de agitación magnética, se colocaron 2.84 g. (75 mmoles) de tetrahidruroaluminato de litio* junto con 310 ml. de éter anhidro **. Debido a que la cetona era muy poco soluble en éter, se colocaron 40 g. (150 mmoles) de la misma en un cartucho de un extractor Soxhlet conectado al erlenmeyer que contenía el agente reductor, protegiendo la salida del sistema con un tubo de cloruro cálcico. Se calentó a ebullición y se mantuvo el reflujo hasta la disolución y reacción total de la cetona.

Finalizada esta etapa, se destruyó el tetrahidruroaluminato de litio en exceso adicionando el acetato de etilo necesario y se hidrolizó la masa de reacción con 400 ml. de una disolución 2N de ácido sulfúrico a 0°C. Se decantó la fase etérea y la fase acuosa se extrajo con tres porciones de 50-60 ml. de éter; se reunieron todos los extractos etéreos y se lavaron sucesivamente con sendas porciones de agua, solución saturada de bicarbonato sódico y agua hasta pH neutro. Se dejaron secar sobre sulfato magnésico anhidro durante 12 h. y se eliminó el disolvente a vacío, quedando un residuo bruto de 40 g. Rendimiento: 100% ***.

1.7.2. A partir del 3-fenil-4,4-dimetil-pentanal.

Se obtuvo siguiendo el procedimiento habitual en las síntesis de Grignard, empleando éter anhidro como disolvente a la temperatura de ebullición del mismo. El rendimiento en los carbinos diastereómeros fue del 71%

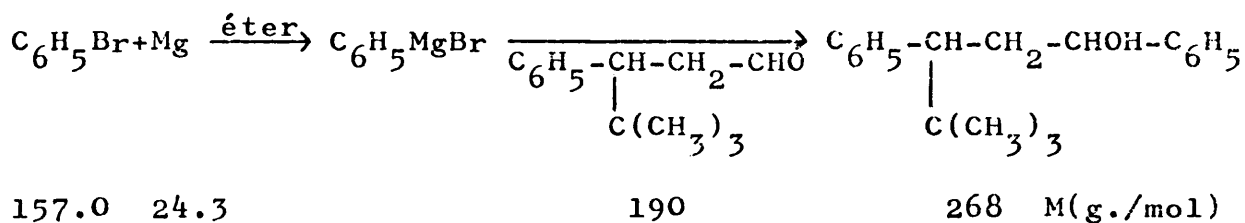
(*) Purum. Fluka AG Suiza.

(**) Purificado y secado según A.I. Vogel (3), pág. 163-5.

(***) Según C.G.L - veáanse condiciones de valoración de la mezcla de diastereómeros - sección 3.2 -.

del producto bruto de reacción y el resto -29%- estaba constituido por cinco productos, tres de ellos en cantidades comparables -7%- y los otros dos en una proporción mucho menor -3%-; de estos subproductos sólo se pudo identificar como bifenilo el de mayor tiempo de retención y comprobamos* que ninguno de los subproductos restantes era 1,3-difenil-4,4-dimetil-pentanona-1 y/o 3-fenil-4,4-dimetil-pentanol-1 por lo que se puede descartar la participación en la reacción de un proceso redox secundario que hubiese alterado el resultado estereoquímico de la reacción de formación de los carbinos diastereómeros.

Experimental:



En un matraz de dos bocas de 25 ml. de capacidad, provisto, de un sistema de agitación magnética, refrigerante de reflujo y un sistema de microadición**, con todas sus

(*) Por comparación con los tiempos de retención de muestras auténticas en las condiciones de valoración de las mezclas de diastereómeros descrita en la sección 3.2.

(**) Constituido por una jeringa de 2 ml. de capacidad.

salidas al exterior protegidas con tubos de cloruro cálcico, se colocaron 0.036 g. (1.47 mmoles) de magnesio* y 2 ml. de éter anhidro **; mientras se agitaba se añadió una escamita de yodo y se calentó a reflujo la masa de reacción. Seguidamente, manteniendo la agitación y calefacción del sistema, se añadieron lentamente 0.23 g. (1.45 mmoles) de bromobenceno*** disueltos en 2 ml. de éter anhidro **. Finalizada la adición, se mantuvo a reflujo el sistema durante una hora.

Seguidamente se añadieron lentamente 0.27 g. (1.42 mmoles) de 3-fenil-4,4-dimetil-pentanal disueltos en 2 ml. de éter anhidro **, manteniendo la agitación y calefacción durante una hora.

La masa de reacción se hidrolizó con una disolución de 2.45 g. de cloruro amónico disueltos en 10 ml. de agua a 0°C, agitando hasta que se redisolvió el hidróxido magnésico que precipitó inicialmente. Se decantó la fase etérea y la acuosa se extrajo con tres porciones de 10 ml. de éter; los extractos etéreos reunidos se lavaron sucesivamente con tres porciones de 5-10 ml. de agua destilada, se dejaron secar sobre sulfato magnésico anhidro y se eliminó a vacío el disolvente, quedando un residuo bruto de 0.483 g.

2. SEPARACION.

2.1. Comentario previo.

El método más utilizado en la práctica para la separación de carbinos acíclicos diastereómeros a partir de

(*) E. Merck AG Darmstadt. Magnesio según Grignard. Contenido mínimo: 99.5%.

(**) Purificado y secado según A.I. Vogel(3), pág.163-5.

(***) Doesder. Refluído y destilado dos veces sobre pentóxido de fósforo inmediatamente antes de su utilización.

las mezclas que se obtienen de los mismos en sus reacciones de síntesis es su cristalización fraccionada si ambos isómeros son sólidos o bien la formación de derivados sólidos y separación de los mismos por cristalización fraccionada.

Los derivados sólidos más inmediatos son los ésteres de los ácidos aromáticos, tales como 3,5-dinitro-benzoatos, ftalatos ácidos, 3-nitro-ftalatos ácidos, etc. Para conseguir la separación por cristalización fraccionada cabe emplear, en principio, dos métodos distintos basados en dos principios empíricos.

a) Formar dos derivados sólidos distintos y emplear el mismo disolvente o mezcla de disolventes para su separación por cristalización fraccionada.

Este método desarrollado por Cram (15) se basa en el hecho, más o menos general, de que uno de los derivados de uno de los carbinos diastereómeros es menos soluble en la mezcla de disolventes empleada que el otro, mientras que el segundo derivado de este último es, a su vez, menos soluble en la mezcla de disolventes empleada que el derivado del primer carbinol diastereómero, separado previamente.

b) La segunda variante consiste en utilizar el mismo derivado para los dos carbinos diastereómeros y emplear

dos mezclas distintas de disolventes, una para cada uno de los derivados diastereómeros. Eligiendo adecuadamente los derivados y/o las mezclas de disolventes se puede conseguir la separación de los derivados.

En nuestro caso, optamos por el segundo método porque en el grupo de trabajo de nuestro Departamento (16) se había intentado con éxito este método de separación y por disponer de un antecedente inmediato, muy relacionado con nuestro problema, de separación de los diastereómeros del 1,3-difenil-butanol-1 en forma de sus 3,5-dinitrobenzoatos (1), empleando como mezclas de disolventes acetato de etilo/éter de petróleo y acetato de etilo/etanol.

Por lo tanto, preparamos los 3,5-dinitrobenzoatos de los carbinos diastereómeros y los separamos por cristalización fraccionada en los sistemas acetato de etilo/éter de petróleo y acetato de etilo/etanol. Por saponificación de los esteres obtuvimos separados los diastereómeros del 1,3-difenil-4,4-dimetil-pentanol-1 -figura 8 -.

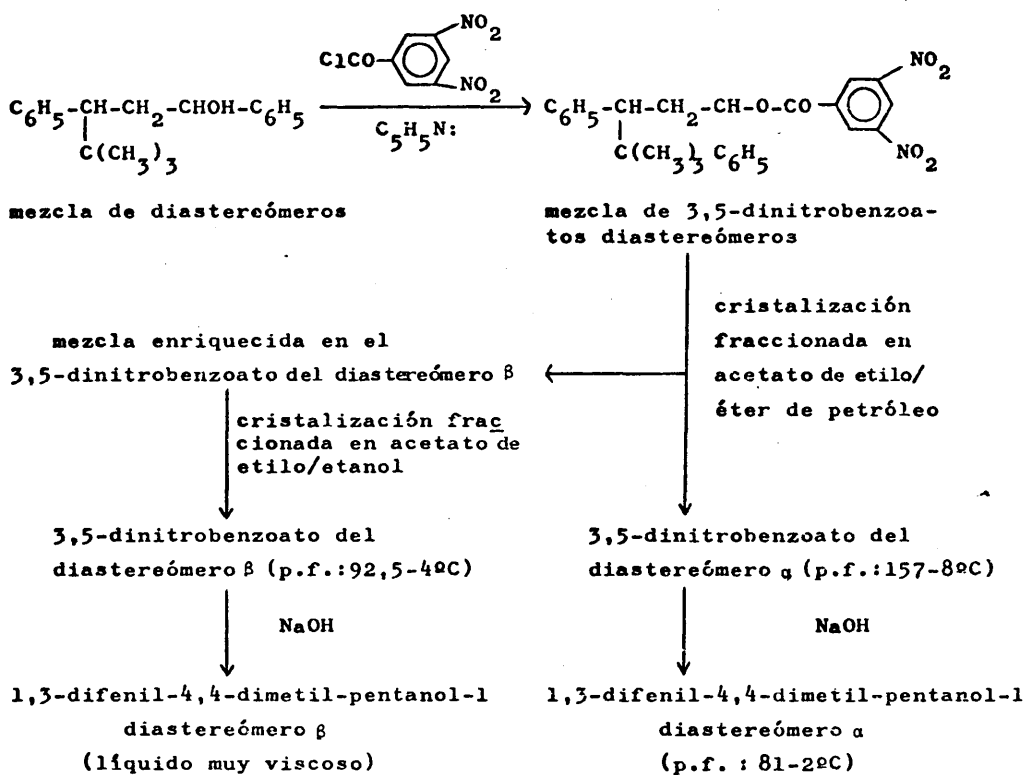
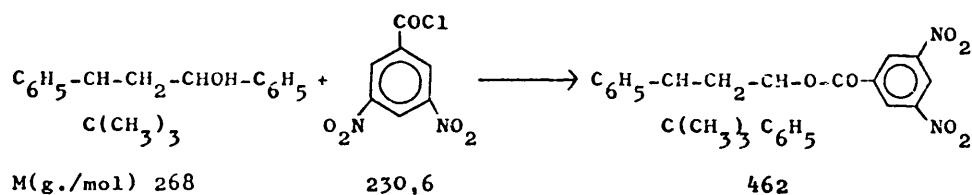


Figura 8.

Experimental:



En un matraz de 500 ml. de capacidad, provisto de un refrigerante de reflujo, con su salida al exterior

protegida con un tubo de cloruro cálcico, se colocaron 36.0 g. (16 mmoles) de cloruro de 3,5-dinitrobenzoílo* y 40 g. (15 mmoles) de 1,3-difenil-4,4-dimetil-pentanol-1**, disueltos en 93.3 g. (1.18 moles) de piridina anhidra***. La mezcla se calentó en un baño de silicona a 102-105°C durante 3 h.; se dejó enfriar y se vertió sobre 1800 ml. de ácido sulfúrico al 10% a 0°C, se añadieron 200 ml de benceno y se agitó vigorosamente la masa de reacción durante 15 min. Se decantó la fase orgánica y la fase acuosa ácida se extrajo con tres porciones de benceno de 100-150 ml.; los extractos bencénicos reunidos se lavaron sucesivamente con 200 ml. de ácido sulfúrico al 10% a 0°C (cuatro veces), agua, solución saturada de bicarbonato sódico y agua hasta pH neutro, y se dejaron secar sobre sulfato magnésico anhidro; se eliminó el disolvente a vacío, resultando un residuo bruto de 70 g., que cristalizó parcialmente. Los cristales se separaron del aceite por filtración y se lavaron con acetato de etilo frío, recogiendo 17.1 g. de sólido con un intervalo de fusión de 151-156°C.

2.2. Cristalización fraccionada.

2.2.1. Ensayos previos.

Se ensayó la solubilidad de la fracción cristalina en los siguientes disolventes:

-
- (*) Obtenido por reacción del ácido 3,5-dinitrobenzoico con cloruro de tionilo, según se describe en A.I. Vogel (3), pág. 262, método 1. Recristalizado de tetracloruro de carbono.
 - (**) Obtenidos por reducción de la cetona. Sección 1.7.1.
 - (***) Purificada y secada según A.I. Vogel (3), pág. 175.

	metanol	etanol	acetato de etilo	benceno	éter de pétroleo (40-60°)	éter de pétroleo (60-80°)
solubilidad en frio	-	-	+++	+	-	-
solubilidad en caliente	+	+++			+	+++

Los signos + y +++ significan poco soluble y soluble; el signo - significa insoluble.

A la vista de los resultados de estos ensayos de solubilidad empleamos como disolvente mezclas de acetato de etilo/éter de petróleo (40-60°C) y acetato de etilo/etanol. Con la mezcla acetato de etilo/éter de petróleo (40-60°C) -relación aproximada en volumen:1/3- aislamos fácilmente el 3,5-dinitrobenzoato isómero de mayor punto de fusión (157-8°C). Isómero DNB α .

Utilizando mezclas acetato de etilo/etanol conseguimos aislar tras un número de cristalizaciones mucho mayor que en el caso del isómero DNB- α , el otro 3,5-dinitrobenzoato isómero de punto de fusión bajo (92.5-94°C). Isómero DNB- β .

2.2.2. Procedimiento general seguido en la cristalización fraccionada.

Se inició la cristalización fraccionada reuniendo los cristales obtenidos inicialmente -véase sección 2.1- y la fracción aceitosa, disolviendo el conjunto en 115 ml. de acetato de etilo a ebullición y se añadió en caliente éter de petróleo (40-60°C) hasta la aparición de una ligera turbidez que no desaparecía al agitar (150 ml.); se calentó a ebullición y se dejó cristalizar, en primer lugar a temperatura ambiente, y, a continuación, en nevera. En las cristalizaciones sucesivas se utilizaron, aproximadamente, las siguientes proporciones: 1 g. de sólido/2 ml. de acetato de etilo/6 ml. de éter de petróleo (40-60°C).

A las aguas madres procedentes de las cristalizaciones sucesivas se les eliminó por completo la mezcla de disolventes a fin de utilizar sistemáticamente la misma relación soluto/acetato de etilo/éter de petróleo (40-60°C).

Las fracciones sólidas de punto de fusión bajo, en las que se había concentrado el isómero de punto de fusión bajo (DNB- β) se cristalizaron de acetato de etilo/etanol, utilizando, aproximadamente, las siguientes proporciones: 1 g. de sólido/2 ml. de acetato de etilo/14 ml. de etanol.

En el método operatorio se ha seguido la sistemá

tica habitual de las cristalizaciones fraccionadas (17).

Los 3,5-dinitrobenzoatos de ambos diastereómeros se caracterizaron por sus microanálisis cuantitativos, espectros I.R y de R.M.N (N^{os} 3-6 de la colección).

<u>Microanálisis</u>	<u>C(%)</u>	<u>H(%)</u>	<u>N(%)</u>
Calculado para $C_{26}H_{26}O_2N_2$	67.53	5.63	6.06
Hallado(DNB- α)	67.72	5.83	6.29
Hallado(DNB- β)	67.75	5.77	6.29

2.3. Saponificación.

Una parte de los 3,5-dinitrobenzoatos diastereómeros separados por cristalización fraccionada, se hidrolizaron en medio básico, de acuerdo con el procedimiento descrito por Garcia Martinez y Pérez Ossorio (16), para obtener los carbinoles diastereómeros correspondientes, hirviendo a reflujo durante 24 h. el ester con hidróxido sódico/hidróxido potásico/metanol/agua destilada en las siguientes proporciones:

1 mol ester/1 mol hidróxido sódico/1 mol hidróxido potásico/700 ml. metanol/700 ml. de agua destilada.

La masa de reacción -marrón oscuro- se extrajo con éter; los extractos etéreos se lavaron con agua, se

dejaron secar 12 h. sobre sulfato magnésico anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida.

A partir de 4 g. (8.66 mmoles) de 3,5-dinitrobenzoato- α se obtuvieron 2.32 g. (8.66 mmoles) de carbinol α , sólido de punto de fusión 81-2°C. Rendimiento: 100%.

A partir de 3 g. (6.50 mmoles) de 3,5-dinitrobenzoato- β se obtuvieron 1.74 g. (6.50 mmoles) de carbinol β , líquido muy viscoso. Rendimiento: 100%.

Ambos carbinoles se caracterizaron por sus espectros I.R y de R.M.N (Nº 7-10 de la colección).

3. VALORACION DE MEZCLAS DE DIASTEREOMEROS DEL 1,3-DIFENIL-4,4-DIMETIL-PENTANOL-1.

3.1. Elección del procedimiento.

Actualmente, los métodos más utilizados para valorar mezclas de diastereómeros son la espectroscopía de resonancia magnética nuclear y la cromatografía en fase gaseosa.

Para poder utilizar como técnica de valoración la espectroscopía de resonancia magnética nuclear, con un grado de precisión aceptable, deben concurrir en el caso a

estudiar las siguientes circunstancias:

a) Que exista una perfecta separación de la(s) señal(es) de cada uno de los diastereómeros en la(s) zona(s) del espectro elegida(s) para valorar.

b) Que corresponda(n) la(s) señal(es) elegida(s) al máximo número de protones.

Aún en el caso de que las dos circunstancias sean favorables las limitaciones intrínsecas de la técnica no permiten conseguir una exactitud mayor del 2-3%.

Para limitar los errores intrínsecos de la técnica se puede calibrar el aparato en las condiciones de operación elegidas, utilizando muestras patrones sintéticas de composición conocida. Representando gráficamente la razón de las integrales (respuesta de cada uno de los diastereómeros) o la razón de las áreas de las señales, determinadas por pesada, triangulación, etc., frente a la composición conocida de las muestras sintéticas utilizadas, se puede determinar el resultado estereoquímico de una reacción por interpolación gráfica de su razón de integrales - o áreas -.

En nuestro caso, todas las señales de ambos isómeros estaban solapadas en la misma zona del espectro, excepto las correspondientes a los grupos terbutilo, bastante próximas pero suficientemente diferenciadas. Dichas

señales hubiesen podido bastar, por medida de las alturas reales, para un procedimiento de valoración por calibración; no obstante, la posibilidad de que existiese en las mezclas a valorar sustancias de partida de las reacciones objeto de este estudio o subproductos de las mismas también con grupos *ter*butilo cuya resonancia interfiriese con las señales a considerar, nos aconsejó la utilización de otro procedimiento más seguro.

La técnica de cromatografía gas-líquido es la que posee mayor precisión pero presenta el inconveniente de su empirismo, debido al gran número de variables que influyen en la separación de los diastereómeros (fase estacionaria, soporte utilizado, tratamiento previo del mismo, tamaño de partícula del soporte, longitud y diámetro de la columna, técnica utilizada para el relleno de la misma, flujo de gas portador, temperatura de la columna, etc.) por lo que no se pueden enunciar reglas generales para elegir las condiciones apropiadas para una valoración adecuada las cuales deben determinarse en cada caso particular.

En nuestro caso elegimos como método de valoración la C.G.L por existir antecedentes bibliográficos (18) de separación de diastereómeros relacionados estructuralmente con nuestros carbinoles y experiencia directa en nuestro Departamento (1) en el caso del 1,3-difenil-butanol-1, y no presentar "a priori" los inconvenientes que la

posible presencia de impurezas supone para otros métodos.

3.2. Descripción del método empleado.

La valoración cuantitativa utilizando la C.G.L está basada en la relación directa que existe entre la áreas o las alturas de los picos del cromatograma y las cantidades inyectadas de los componentes respectivos, teniendo en cuenta los factores de respuesta de cada uno de ellos. Se pueden presentar dos casos bien diferenciados en la medida cuantitativa por medio de esta técnica:

a) Picos perfectamente separados - resolución igual a la unidad -. En este caso la valoración cuantitativa puede realizarse directamente por medida del área de los picos, suponiendo factores de respuesta idénticos para todos los componentes, lo cual constituye una aproximación razonable en el caso de dos diastereómeros.

b) Picos parcialmente resueltos - resolución menor de la unidad -. En este caso el solapamiento mutuo de los picos se traduce en una contribución de cada pico en la altura del otro por lo que es necesario utilizar un resolvedor de picos (acoplado o no a un integrador automático) o bien realizar un calibrado de la columna en las condiciones utilizadas en la separación, empleando mezclas sintéticas de composición conocida.

3.2.1. Condiciones de operación.

Nuestros primeros intentos estuvieron dirigidos a encontrar la combinación idónea de fase estacionaria/soporte para lograr una separación satisfactoria. De acuerdo con los antecedentes bibliográficos citados en la sección 3.1 (16)(1), elegimos como fase estacionaria polisucinato de butanodiol (BDS) y, en un principio, ensayamos como soporte Chromosorb G W-AW (60/80) y columnas de 2 m. y 4 m. de longitud pero no conseguimos una resolución satisfactoria por lo que optamos ensayar como soporte celita 545(60/100 mesh) con el que logramos una separación adecuada. Por lo tanto, hemos utilizado como fase estacionaria BDS a una concentración del 15% sobre celita 545(60/100 mesh) en una columna de 90 cm. de longitud y 1/4 de pulgada de diámetro externo.

Para evitar en lo posible, la pérdida de fase estacionaria por arrastre, la temperatura máxima de trabajo utilizada en la determinación de las condiciones óptimas de separación fue 180°C -aproximadamente 20°C inferior a la temperatura máxima de utilización de la fase estacionaria- por lo que optimizamos las condiciones de valoración a 170°C y 180°C.

En la búsqueda del flujo óptimo, se tuvo en cuenta como influía sobre la resolución de los picos la tempe-

ratura de trabajo. La razón de tiempos de retención no pudo tomarse como parámetro indicativo toda vez que variaciones relativamente grandes en las condiciones de operación apenas influían en su valor (1.10-1.13). Se apreció, no obstante, una influencia muy marcada del flujo sobre la forma de los picos, lo cual, a su vez, influye sobre la resolución de los mismos (secciones 3.2.2 y 3.2.3). Por ello elegimos como parámetro apropiado y definido tal como se indica en la figura 9, siendo τ el tiempo de retención y α y β los parámetros correspondientes a ambos isómeros.

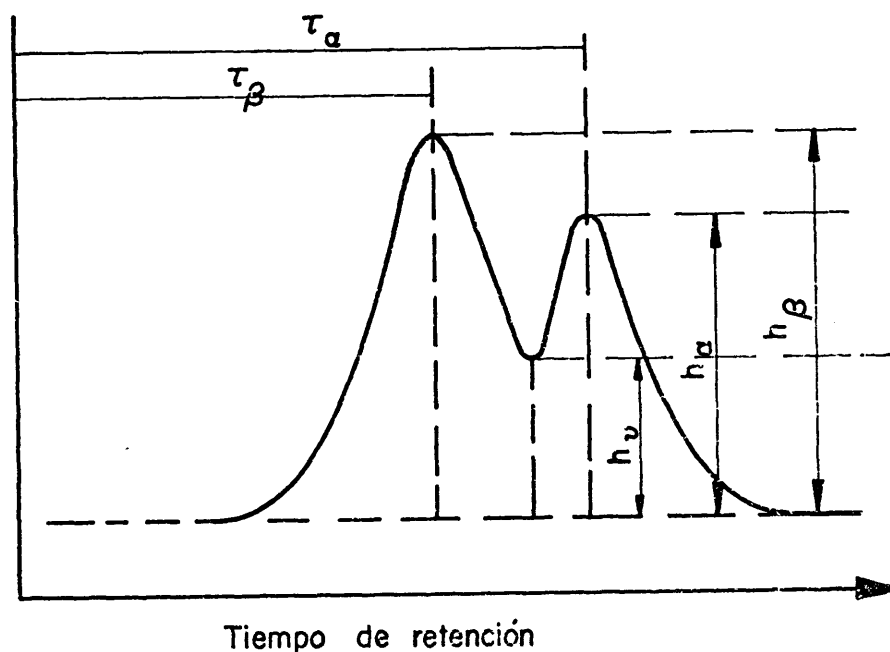


Figura. 9

Con el fin de utilizar más adelante, para la calibración y valoración, cromatogramas de un coeficiente γ

constante, determinamos la variación del parámetro γ con el flujo de gas portador, a las temperaturas de 170°C y 180°C. Los resultados de estos ensayos se recogen en la Tabla 12.

TABLA 12

Variación del parámetro γ con el flujo.

T(°C)	flujo (ml/min)	93.0	79.7	66.3	63.8	61.0	58.2	55.8	53.0
180	γ	0.36	0.28	0.25	0.25	0.24	0.24	0.21	0.21
	τ_β (min)	66.8	82.0	90.3	92.8	97.0	104.8	112.0	119.0
	τ_α (min)	74.4	91.4	100.4	102.8	108.0	117.4	125.4	133.3
	τ_α/τ_β	1.11	1.11	1.11	1.11	1.11	1.12	1.12	1.12

T(°C)	flujo (ml/min)	122.7	106.3	101.2	96.1	92.7	90.1	85.0	79.7	74.4
170	γ	0.44	0.33	0.34	0.31	0.29	0.28	0.26	0.25	0.21
	τ_β (min)	63.2	80.6	75.5	80.9	96.8	88.2	92.8	100.4	105.6
	τ_α (min)	70.9	90.8	84.6	90.3	108.9	99.2	105.0	112.3	118.5
	τ_α/τ_β	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.13	1.12	1.12

La relación existente entre el flujo y el parámetro geométrico γ es, aproximadamente, lineal por lo que se ajustaron los datos tabulados según la ecuación de una recta por el método de los mínimos cuadrados.

Temperatura: 180°C ; $\gamma = 0,03 + 0,34 \cdot 10^{-2} \cdot f$; $r = 0,97$

Temperatura: 170°C ; $\gamma = 0,16 + 0,49 \cdot 10^{-2} \cdot f$; $r = 0,96$

siendo f el flujo y r el coeficiente de correlación que expresa el ajuste de los datos a la ecuación deducida.

La situación ideal de máxima separación, $\gamma \rightarrow 0$, equivale a trabajar con un flujo muy pequeño de gas portador lo cual se traduce en unos tiempos de retención muy grandes para los que los picos se ensanchan tanto que su anchura llega a ser mayor que su altura, por lo que se incrementa excesivamente el error relativo de la medida de las alturas de los picos. Por lo tanto, elegimos el parámetro geométrico en función de unos tiempos de análisis razonables - 2 horas -.

$\gamma \approx 0,25$ 170°C ; $f=85$ ml/min.; $\tau_{\beta} \approx 93$ min.; $\tau_{\alpha} \approx 105$ min.

180°C ; $f=64$ ml/min.; $\tau_{\beta} \approx 93$ min.; $\tau_{\alpha} \approx 104$ min.

$\gamma \approx 0,24$ 170°C ; $f=82$ ml/min.; $\tau_{\beta} \approx 96$ min.; $\tau_{\alpha} \approx 107$ min.

180°C ; $f=62$ ml/min.; $\tau_{\beta} \approx 97$ min.; $\tau_{\alpha} \approx 108$ min.

Como se observa, la temperatura de la columna no influye apreciablemente en los tiempos de retención de cada uno de los carbinos diastereómeros para un valor dado del parámetro γ , por lo que elegimos como temperatura de trabajo la más baja (170°C) para minimizar en lo posi -

ble la pérdida de fase estacionaria por arrastre.

Por lo tanto, elegimos para la valoración las condiciones que se reseñan en la Tabla 13.

TABLA 13

Condiciones utilizadas para la valoración de los diastereómeros del 1,3-difenil-4,4-dimetil-pentanol-1

Aparato :	Hewlett Packard, modelo 5754
Detector:	Ionización de llama
Temperatura del detector (°C):	200
Temperatura de la cámara de inyección (°C)	: 200
Columna :	
longitud (m.)	0.90
diámetro externo (pulg.)	1/4
Relleno :	
fase estacionaria	BDS 15% ^a
soporte	celita 545(60/100 mesh)
Gas portador:	N ₂
flujo (ml/min)	85
Temperatura de la columna (°C)	170
Relación de tiempos de retención	1.12-1.13

^aBDS 15%: polisuccinato de butanodiol al 15% en peso sobre el soporte.

3.2.2. Técnica cuantitativa.

En principio, se pueden utilizar dos técnicas de trabajo para la valoración:

a) Relacionar la razón de alturas aparentes de los picos con la masa de cada componente presente en la muestra inyectada.

b) Relacionar el área real (o alturas reales) de los picos con la masa de cada componente presente en la muestra inyectada.

La elección de la segunda opción como técnica cuantitativa impone la utilización de un resolutor de curvas, aparato del que no disponíamos por lo que elegimos la primera de las posibilidades enunciadas.

Se pueden presentar tres tipos de solapamiento en función de las cantidades de componentes, m_1 y m_2 , inyectadas (véase figura 10).

- I) El caso más general consiste en el cabalgamiento mutuo de ambos picos.
- II) Cabalgamiento de la rama descendente del primer pico sobre la rama ascendente del segundo.
- III) Cabalgamiento de la rama ascendente del segundo pico sobre la rama descendente del primero.

Los casos II y III son casos particulares del ca

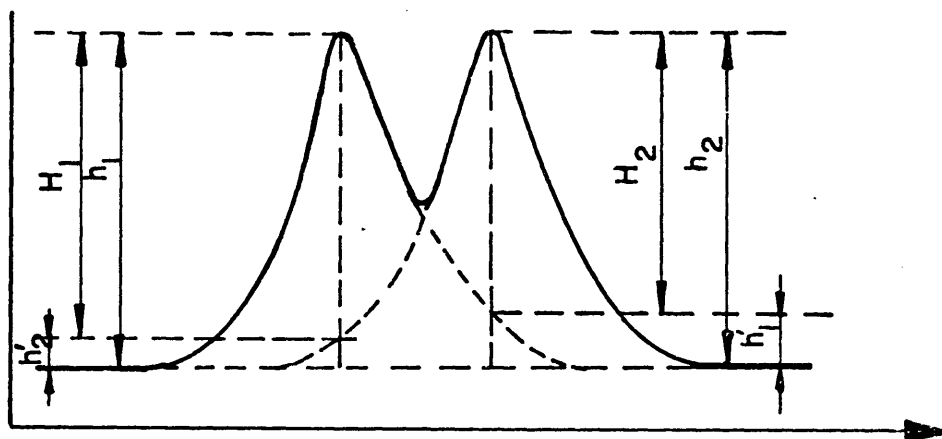
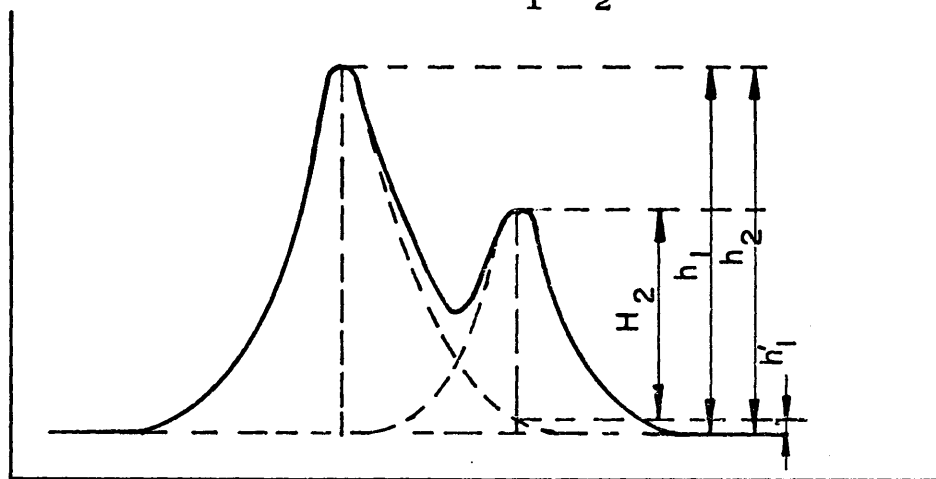
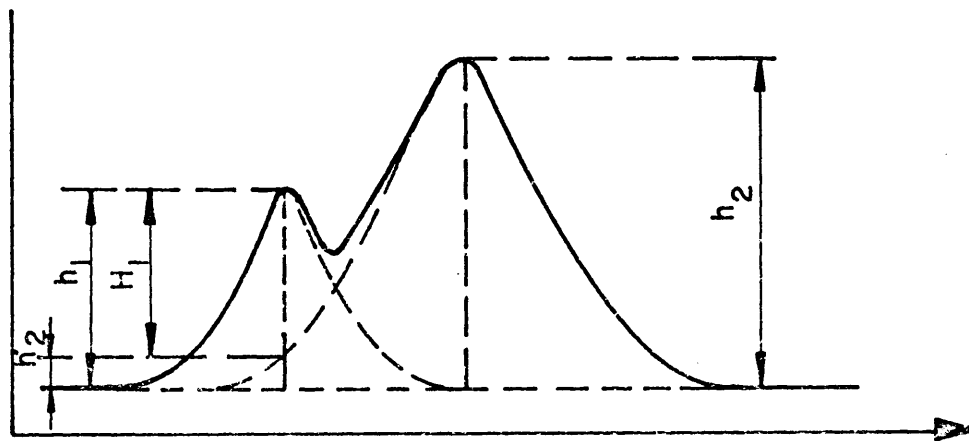
Caso I ($h_1 \approx h_2$)Caso II ($h_1 > h_2$)Caso III ($h_1 < h_2$)

Figura 10.

so más general I.

Vamos a considerar el caso más general - caso I - y trataremos los otros dos casos como situaciones particulares del caso general.

La altura real de cada pico, H_i , es proporcional a la cantidad del componente i , m_i , presente en la muestra inyectada, a través de una constante de proporcionalidad, f_i , que sólo dependerá, evidentemente, de la naturaleza del componente, es decir:

$$H_1 = f_1 \cdot m_1 \quad /1/$$

$$H_2 = f_2 \cdot m_2 \quad /2/$$

De acuerdo con el caso I (figura 9) la altura aparente de cada pico, h_i , es igual a su altura real, H_i , más la altura residual del otro pico en el tiempo de retención del primero, h_j , es decir:

$$h_1 = H_1 + h'_2 \quad /3/$$

$$h_2 = H_2 + h'_1 \quad /4/$$

La altura residual, h'_j , será proporcional a la cantidad del componente correspondiente, m_j , presente en la muestra inyectada a través de un factor de proporcionalidad, f'_j , que dependerá de la geometría del cromatograma.

$$h'_1 = f'_1 \cdot m_1 \quad /5/$$

$$h'_2 = f'_2 \cdot m_2 \quad /6/$$

Dividiendo la ecuación /4/ por la /3/ y sustituyendo las ecuaciones /1/, /2/, /5/, /6/, resulta:

$$\frac{h_2}{h_1} = \frac{f'_1 + f_2(m_2/m_1)}{f_1 + f'_2(m_2/m_1)} \quad /7/$$

llamando

$$k = f_2/f_1 ; \quad k'_1 = f'_1/f_1 ; \quad k'_2 = f'_2/f_2$$

resulta por sustitución en la ecuación /7/:

$$\frac{h_2}{h_1} = \frac{k'_1 + k(m_2/m_1)}{1 + kk'_2(m_2/m_1)} \quad /8/$$

En el caso II, al no presentarse cabalgamiento de la rama ascendente del segundo pico sobre la rama descendente del primero, la altura residual del primer pico, h'_2 , será nula por lo que f'_2 es nulo y, por lo tanto, también lo será k'_2 , es decir, la ecuación /8/ se transforma en la ecuación /9/.

$$\frac{h_2}{h_1} = k'_1 + k(m_2/m_1) \quad /9/$$

En el caso III, al no presentarse cabalgamiento de la rama descendente del primer pico sobre la rama ascenu

dente del segundo, la altura residual del segundo pico, h'_1 , será nula por lo que la ecuación /8/ se transforma en la ecuación /10/.

$$\frac{h_1}{h_2} = 1/k \cdot (m_1/m_2) + k'_2 \quad /10/$$

3.2.3. Condiciones geométricas impuestas para aceptar como válido un cromatograma para la calibración y/o valoración.

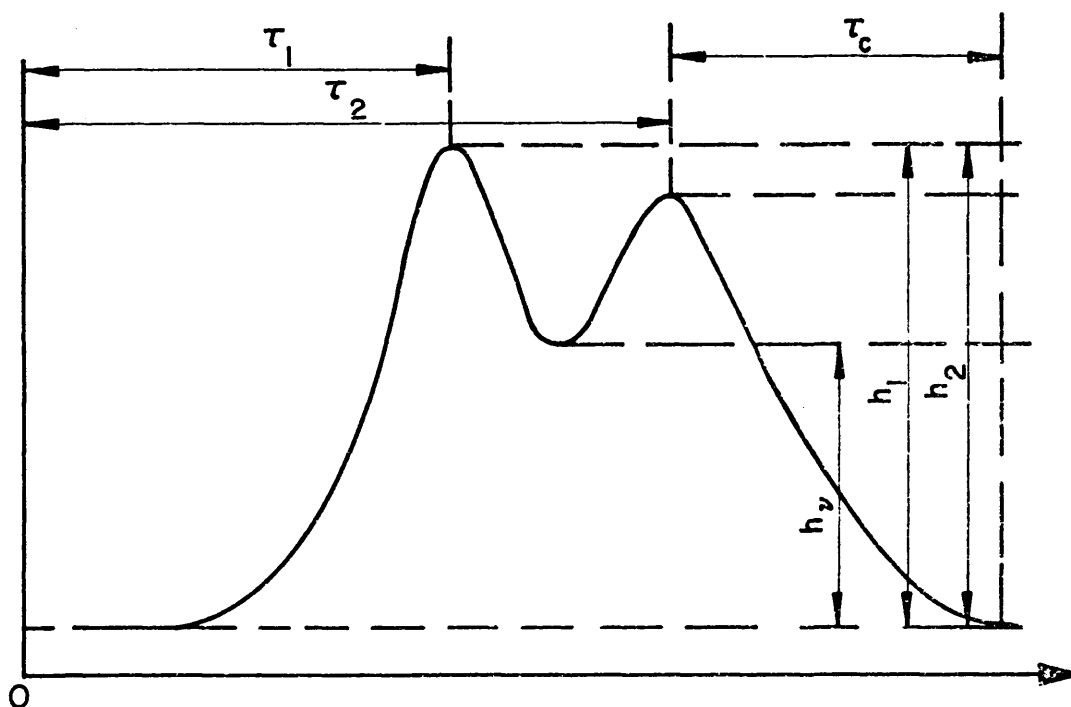
De las ecuaciones anteriores se deduce que para poder relacionar la razón de alturas aparentes, h_2/h_1 , con la razón de cantidades de cada componente presentes en la muestra, m_2/m_1 , es necesario que k'_1 y k'_2 , y, por lo tanto, f'_1 y f'_2 , sean efectivamente constantes.

En la práctica se encontró que la forma de los picos podía variar algo de un día para otro y, a veces, dentro del mismo día debido a factores imprecisables (tal vez pequeñas variaciones ocasionales de flujo que originan alteraciones del régimen de fluido portador) lo que originaba que en los cromatogramas de una misma muestra el cociente de alturas de picos variase algo. No se observó ninguna tendencia regular en tales variaciones, sino que ocurrían al azar, conduciendo unas veces al aumento y otras a la disminución del grado de solapamiento de los pi

cos.

Para obviar esta dificultad se recurrió a la imposición de unas normas previas de tipo geométrico que ayudasen a tipificar la forma de los picos y que cada cromatograma debía cumplir antes de ser aceptado para la valoración y/o calibración.

Cada uno de los parámetros a los que se refieren estas normas, que se representan esquemáticamente en la figura 11 está relacionado de alguna manera con el grado de solapamiento de los picos y/o su separación por lo que el conjunto de ellos debe condicionar de una manera efectiva la reproducibilidad de los resultados.



tiempo(min.)

Parámetros geométricos: $\gamma = hv/h_1$ (si $h_1 > h_2$) ó $\gamma = hv/h_2$ (si $h_1 < h_2$)

τ_c/τ_2 ; τ_2/τ_1

Figura 11.

En la Tabla 14 se reseñan los entornos de variación permitidos para cada parámetro geométrico para considerar válido, en cada caso, un cromatograma para la calibración y/o valoración.

Para minimizar y considerar despreciables los errores relativos cometidos en la medida de las alturas aparentes, se inyectaron las cantidades de muestra adecuadas para que los picos ocuparan la mayor parte de la escala del registro, el cual se efectuó siempre para una sensibilidad de respuesta del detector fija.

TABLA 14

Entornos de variación máxima permitida de cada parámetro geométrico para tipificar el cromatograma en cada muestra.

Muestra (No)	Composición % isómero g	Caso I	Caso II	Caso III
1	80,67	-	$0,15 \leq \gamma \leq 0,16$ $0,14 \leq \frac{I_C}{I_2} \leq 0,16$ $1,11 \leq \tau_2/\tau_1 \leq 1,13$	-
2	64,89	$0,25 \leq \gamma \leq 0,30$ $0,15 \leq \frac{I_C}{I_2} \leq 0,20$	-	-
3	60,73	$1,11 \leq \tau_2/\tau_1 \leq 1,13$	-	-
4	54,83	-	-	$0,25 \leq \gamma \leq 0,30$ $0,15 \leq \frac{I_C}{I_2} \leq 0,30$
5	45,11	-	-	$1,11 \leq \tau_2/\tau_1 \leq 1,13$

3.3 Resultados obtenidos.

Para realizar la calibración se utilizaron muestras sintéticas de composición exactamente conocida, preparadas por mezcla de los diastereómeros puros en proporciones que correspondían, aproximadamente, a contenidos del 80%, 65%, 60%, 55%, 45%, y 30% en uno de ellos para que las composiciones de las muestras problema estuvieran comprendidas dentro del entorno de las composiciones mencionadas. En la Tabla 15 se recogen los valores encontrados en la relación de alturas aparentes de picos en función de la composición de la muestra, de acuerdo con el procedimiento y en las condiciones que acabamos de indicar.

TABLA 15

Cocientes de alturas aparentes de picos en cromatogramas de mezclas de alfa y beta 1,3-difenil-4,4-dimetil-pentanol-1.

Muestra	Composición % isómero	$h_1/h_2 \times 10^3$ (media)	Error medio $\times 10^3$	Número de medidas
1	80,67	3690	20	5
2	64,89	1160	8	6
3	60,73	1030	30	5
4	54,83	796	4	5
5	45,11	603	2	6
6	29,96	415	4	6
7		2236	1	5
8		830	4	5

^aMuestras 1-6, obtenidas sintéticamente mezclando los diastereómeros puros.

7 : producto bruto obtenido en la reacción $\text{PhCH}(\text{Bu}^t)\text{CH}_2\text{CHO} + \text{BrMgC}_6\text{H}_5$

8 : producto bruto obtenido en la reacción $\text{PhCH}(\text{Bu}^t)\text{CH}_2\text{COPh} + \text{H}_4\text{AlLi}$.

Si se representa gráficamente la relación de alturas aparentes frente al porcentaje del diastereómero β , resulta una curva con una gran inflexión en la zona comprendida entre el porcentaje del diastereómero β correspondiente a las muestras 2 y 1 por lo que se cometería un error apreciable en el trazado de la curva de calibración; para minimizar en lo posible dicho error, se representó gráficamente el logaritmo de la relación de alturas aparentes frente al logaritmo de la relación de porcentajes de los diastereómeros que conduce a una curva sin puntos de inflexión apreciables (figura 11) en el intervalo de composiciones ensayado.

Finalmente en la Tabla 16 se recogen los porcentajes de ambos diastereómeros de las muestras de composición desconocida, obtenidos por interpolación gráfica en la curva de calibrado (figura 11), correspondientes a los productos brutos de las reacciones estudiadas.

TABLA 16

sustrato asimétrico	reactivo	isómero α (%) ^a	isómero β (%)
$\text{C}_6\text{H}_5-\underset{\text{C}(\text{CH}_3)_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$	H_4AlLi	$44,3 \pm 0,7$	$55,7 \pm 0,7$
$\text{C}_6\text{H}_5-\underset{\text{C}(\text{CH}_3)_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{CHO}$	BrMgC_6H_5	$24,7 \pm 0,4$	$75,3 \pm 0,4$

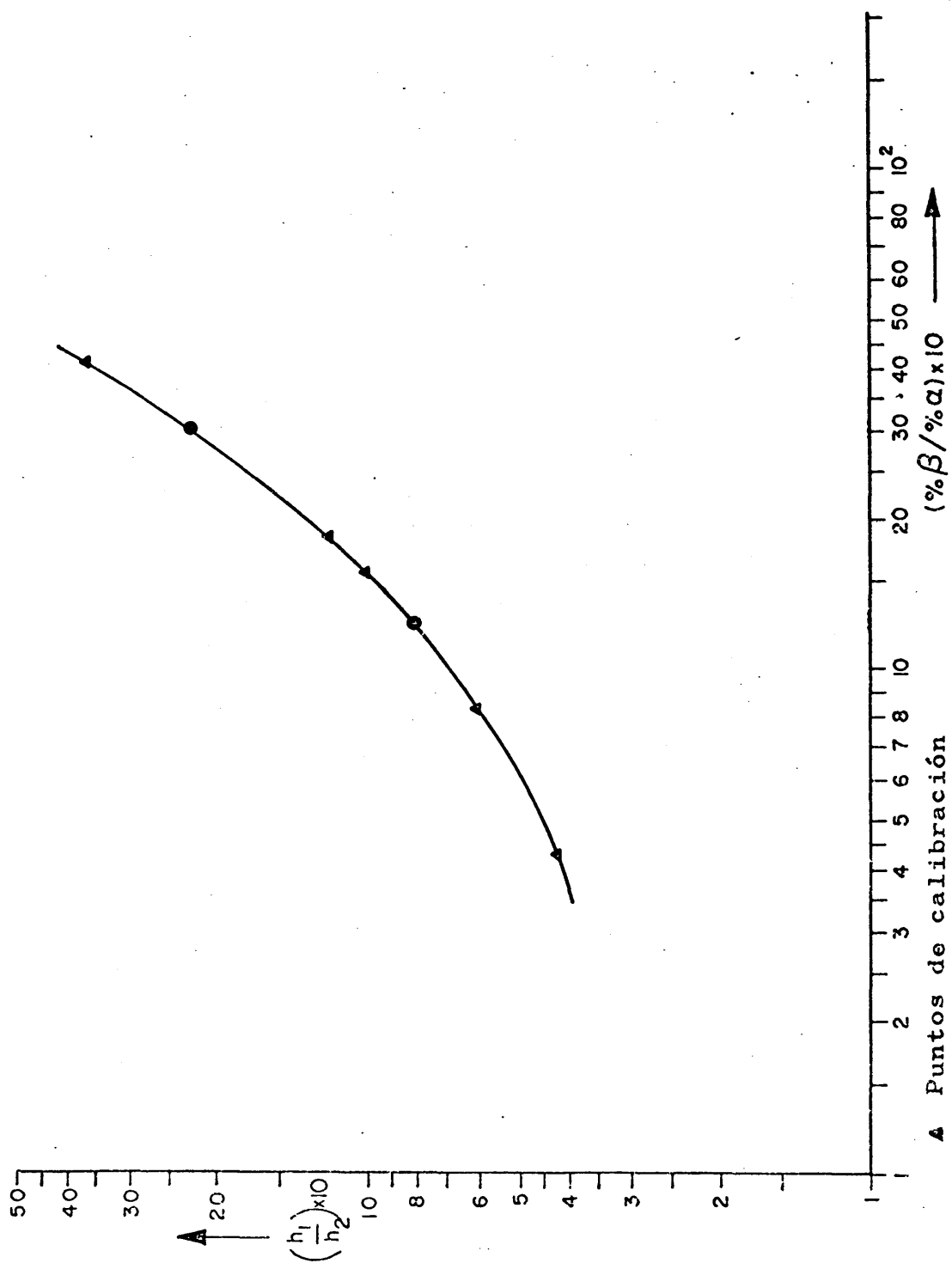


Figura 12

El error global de los resultados obtenidos se ha determinado gráficamente representando el entorno de error para cada punto de la curva de calibrado e intersectando los trazados extremos de la misma con los valores extremos correspondientes al entorno de error de los puntos de valoración.

BIBLIOGRAFIA

PARTE III.

1. F. FERNANDEZ GONZALEZ y R. PEREZ OSSORIO, *Anales de Química*, 69 (1), 101 (1973).
2. A. BLANCH CORTES y F. FERNANDEZ GONZALEZ, Resultados no publicados.
3. A.I. VOGEL: "Practical Organic Chemistry"; Longmans, Green and Co., Third Ed., London 1964.
4. R.Q. BREWSTER, C.A. VANDER WERT y W.E. Mc EWEN; "Curso práctico de Química Orgánica"; Editorial Alhambra, 2ª edición española, Madrid 1970, pp. 77-78.
5. J.H. FORD, C.D. THOMPSON y C.S. MARVEL, *J. Am. Chem. Soc.*, 57, 2619 (1935).
6. J.B. CONANT y H. BLATT, *J. Am. Chem. Soc.*, 50, 555 (1928).
7. (a) D'HOLLANDER y ANTEUNIS, *Bull. Soc. Chim. Belges*, 74, 71 (1965).
(b) J. MELLER, G. GREGORIOU y MOSHER, *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 3966 (1961).
(c) BIKALES Y BECKER, *Can. J. Chem.*, 41, 1329 (1963).
(d) R. HAMELIN, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1411 (1963).
8. S. WINSTEIN y B.K. MORSE, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 1138 (1952).

9. H. GILMAN, D. AOKI y D. WITTEMBERG, J. Am. Chem. Soc., 81, 1107 (1959).
10. H. GILMAN y H.A. Mc NINCH, J. Org. Chem., 26, 3723 (1961).
11. E.M. van DUZEE y H. ADKINS, J. Am. Chem. Soc., 57, 147 (1935).
12. A. STREITWIESER, "Solvolytic displacement reactions", McGraw-Hill Book Company, Inc., New York, 1962. pp.49-50.
13. C. AARON, D. DULL, J.L. SCHMIEGEL, D. JAEGER, Y. OHASCHI y H.S. MOSHER, J. Org. Chem., 32, 2797 (1967).
14. M. FETIZON, M. GOLFIER y P. MOURGUES, Tetrahedron Lett., 43, 4445 (1972).
15. D.J. CRAM y R. DAVIS, J. Am. Chem. Soc., 71, 3863, 3871 (1949).
16. A. GARCIA MARTINEZ y R. PEREZ OSSORIO, Anales de Química, 65, 791 (1969).
17. A. A. MORTON: "Laboratory Technique in Organic Chemistry", McGraw-Hill Book Co. Inc., New York, 1940. pp. 162.
18. M.J. BRIENNE, C. OUANNES y J. JACQUES, Bull. Soc. Chim. France, 1036 (1968).

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Resumen y Conclusiones

I) En relación con el estudio estereoquímico de la reducción con tetrahidruroaluminato de litio de la 1,3-difenil-4,4-dimetil-pentanona-1 y de la adición de bromuro de fenilmagnesio al 3-fenil-4,4-dimetil-pentanal, hemos efectuado un estudio de los mecanismos de ambos procesos, que nos ha permitido establecer las siguientes hipótesis:

- a) La reducción de compuestos carbonílicos con tetrahidruroaluminato de litio es un proceso concertado que transcurre a través de un estado de transición cíclico de cuatro centros con la participación de seis electrones.

La geometría del estado de transición puede referirse a dos aproximaciones extremas, denominadas en la bibliografía "tipo trigonal" y "tipo tetraédrico", que comprenden todas las posibilidades que derivan del grado de sincronismo con el que puede transcurrir el proceso.

- b) En la adición de reactivos de Grignard a sustratos carbonílicos quirales se establece el grado de desarrollo del estado de transición a lo largo de la coordenada de reacción en función del tipo de reacu

tivo de Grignard y de las condiciones experimentales utilizadas en la reacción. En el caso de participación de especies dimeras, el estado de transición es referible al estado inicial ("tipo trigonal"), mientras que si se trata de especies monómeras el estado de transición es referible al estado final ("tipo tetraédrico").

El análisis de los estados de transición de ambos tipos de reacciones ha sido realizado tomando como base la ecuación matemática deducida por Fernández González y Pérez Ossorio, denominada por los autores "Principio de Curtin-Hammett generalizado". Para ello hemos realizado, en cada caso, estimaciones energéticas razonables de acuerdo con la geometría de partida y con el tipo de estado de transición. La hipótesis de trabajo, así como la validez del método, quedan contrastadas por la concordancia entre los resultados teóricos y los experimentales, para ambos tipos de reacciones.

II) Hemos realizado la asignación de las configuraciones relativas a los diastereómeros eritro y treo del 1,3-difenil-4,4-dimetil-pentanol-1 para lo cual nos hemos basado, principalmente, en el estudio de las constantes de acoplamiento vecinales de sus espectros de R.M.N. y de una manera más secundaria, de sus espectros de masas.

El estudio detallado de los espectros de R.M.N. nos ha permitido realizar la asignación de configuraciones y estimar la distribución de las poblaciones conformacionales de ambos isómeros de la cual se deduce que el diastereómero eritro se presenta, prácticamente, en una conformación única por lo que las constantes de acoplamiento vecinales experimentales de dicho isómero se pueden tomar como base para realizar el análisis conformacional de otros tipos de compuestos estructuralmente análogos.

Asimismo, la asignación de configuraciones propuesta está de acuerdo con el estudio, basado en la distribución de poblaciones conformacionales, de otros parámetros magnéticos protónicos de ambos isómeros.

El estudio comparado de la deshidratación por impacto electrónico de los dos diastereómeros del 1,3-difenil-4,4-dimetil-pentanol-1 nos ha permitido enunciar una hipótesis cualitativa, pendiente de una base experimental más amplia, para realizar la asignación de configuraciones de alcoholes diastereómeros en los que sólo sea posible la deshidratación intramolecular 1,3.

III) La aportación experimental se puede resumir en los siguientes puntos:

a) Se han sintetizado y caracterizado por vez primera

los siguientes compuestos:

- 1) (1-fenil-2,2-dimetil-propil) metiléter.
- 2) 3-fenil-4,4-dimetil-pentanol-1.
- 3) 3-fenil-4,4-dimetil-pentanal.

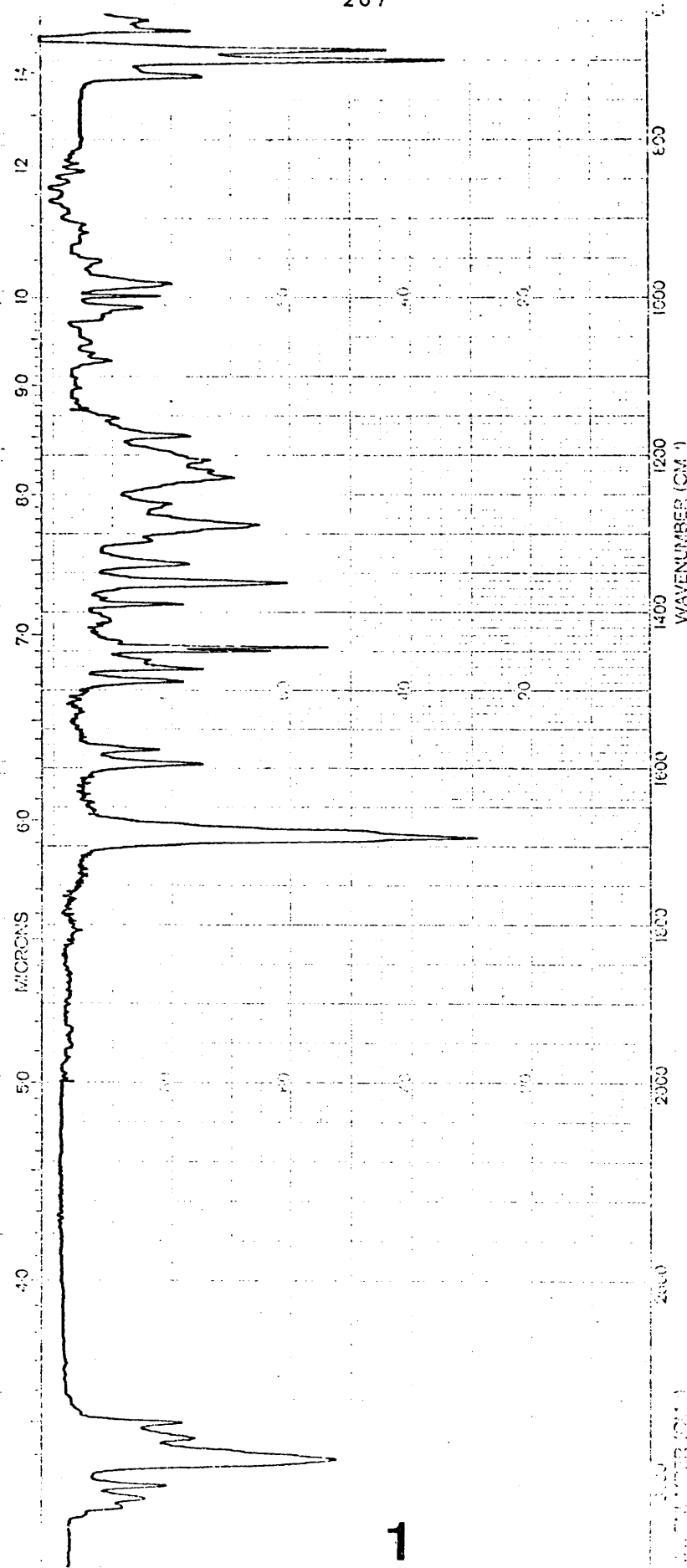
- b) Asimismo, tenemos que señalar la separación, y caracterización por vez primera de los diastereómeros eritro y treo del 1,3-difenil-4,4-dimetil-pentanol-1 y de sus 3,5-dinitro-benzoatos.

La valoración de los mismos en mezclas obtenidas en las reacciones de síntesis objeto de nuestro estudio, la hemos realizado mediante la cromatografía en fase gaseosa, previa calibración de la columna utilizada con muestras sintéticas de composición conocida y en las condiciones de separación elegidas.

A P E N D I C E

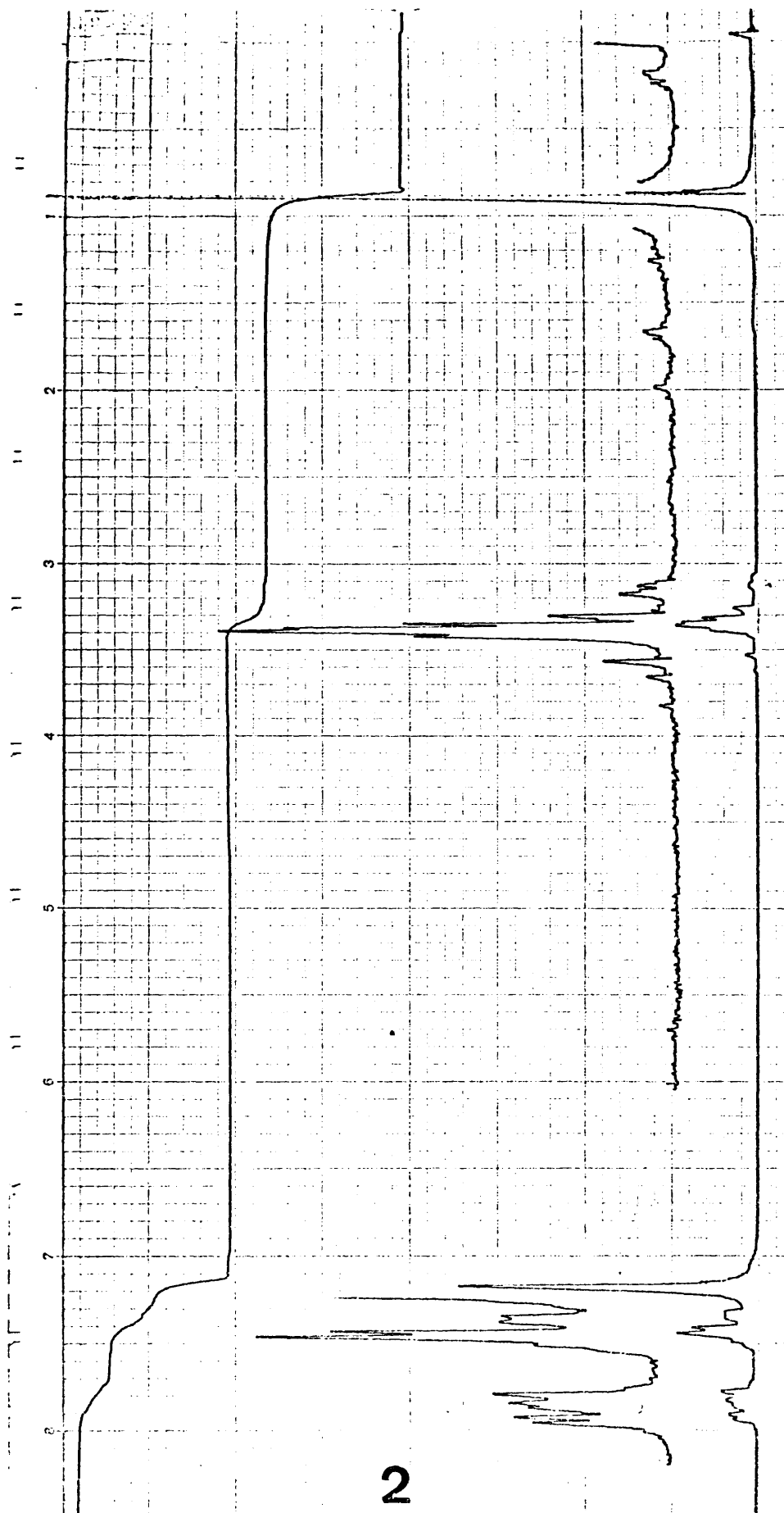
Colección de espectros

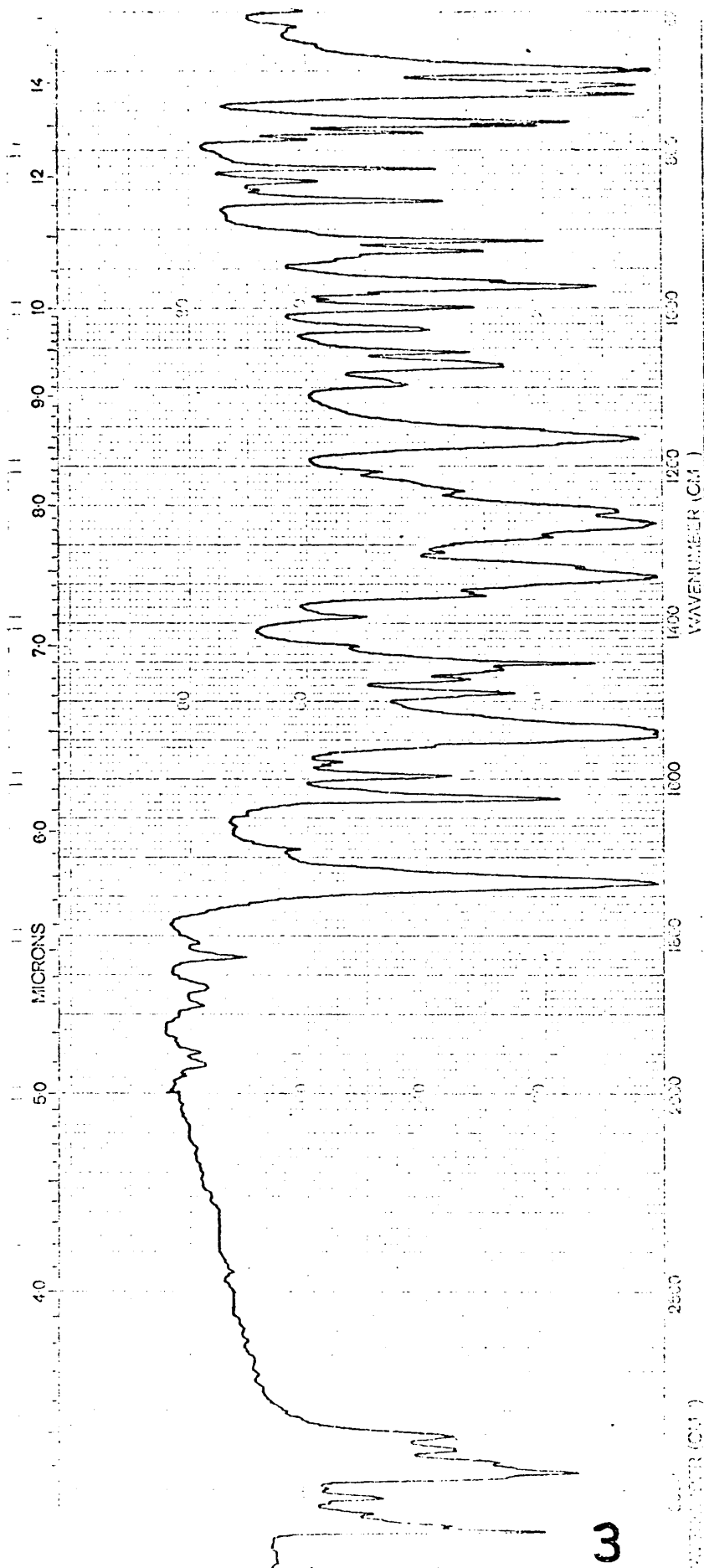
Espectro	Tipo	Aparato	Muestra	Condiciones
1	IR	Perkin-Elmer 257	1,3-difenil-4,4-dimetil- -pentanona-1.	disuelto en Cl ₄ C (compensado)
2	RMN	Perkin-Elmer R-12 (60 Mz)	1,3-difenil-4,4-dimetil- -pentanona-1	CCl ₃ D
3	IR	Perkin-Elmer 257	3,5-dinitro-benzoato de α - 1,3-difenil-4,4-dime- til-pentanol-1	Pastilla de BrK
4	IR	Perkin-Elmer 257	3,5-dinitrobenzoato de β - 1,3-difenil-4,4-dime- til-pentanol-1	Pastilla de BrK
5	RMN	Perkin-Elmer R-12 (60 Mz)	3,5-dinitro-benzoato de α - 1,3-difenil-4,4-dime- til-pentanol-1	CCl ₃ D
6	RMN	Perkin-Elmer R-12 (60 Mz)	3,5-dinitro-benzoato de β - 1,3-difenil-4,4-dime- til-pentanol-1	CCl ₃ D
7	IR	Perkin-Elmer 257	α - 1,3-difenil-4,4-dime- til-pentanol-1	disuelto en Cl ₄ C (compensado)
8	IR	Perkin-Elmer 257	β - 1,3-difenil-4,4-dime- til-pentanol-1	disuelto en Cl ₄ C (compensado)
9	RMN	Varian HA-100 (100 MHz)	α - 1,3-difenil-4,4-dime- til-pentanol-1	CDCl ₃ (30°C)
10	RMN	Varian HA-100 (100 MHz)	β - 1,3-difenil-4,4-dime- til-pentanol-1	CDCl ₃ (30°C)



1

WAVENUMBER (CM⁻¹)		WAVENUMBER (CM⁻¹)		WAVENUMBER (CM⁻¹)	
SOLVENT		REMARKS		OPERATOR	
CONCENTRATION				DATE	
CELL PATH				REF. NO.	
REFERENCE				PART NO. 472-5009	

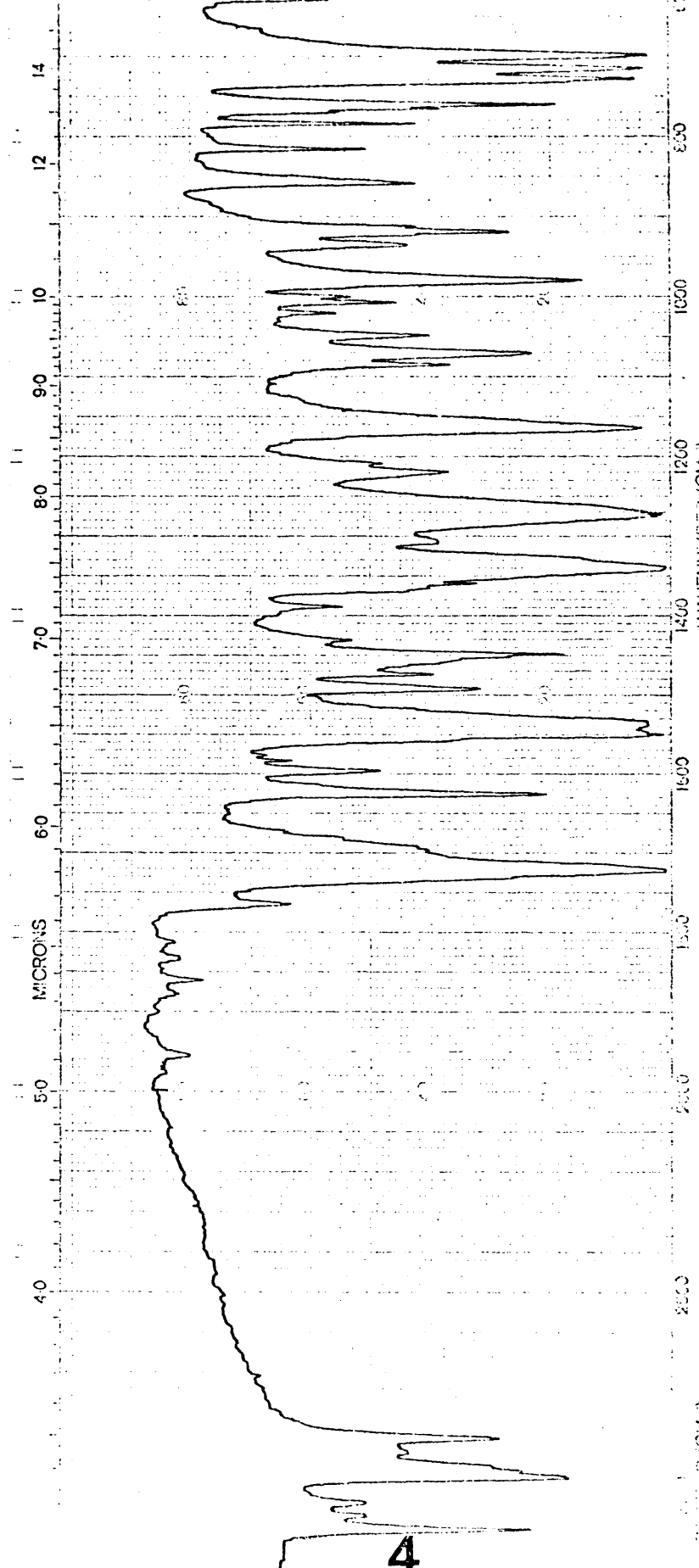




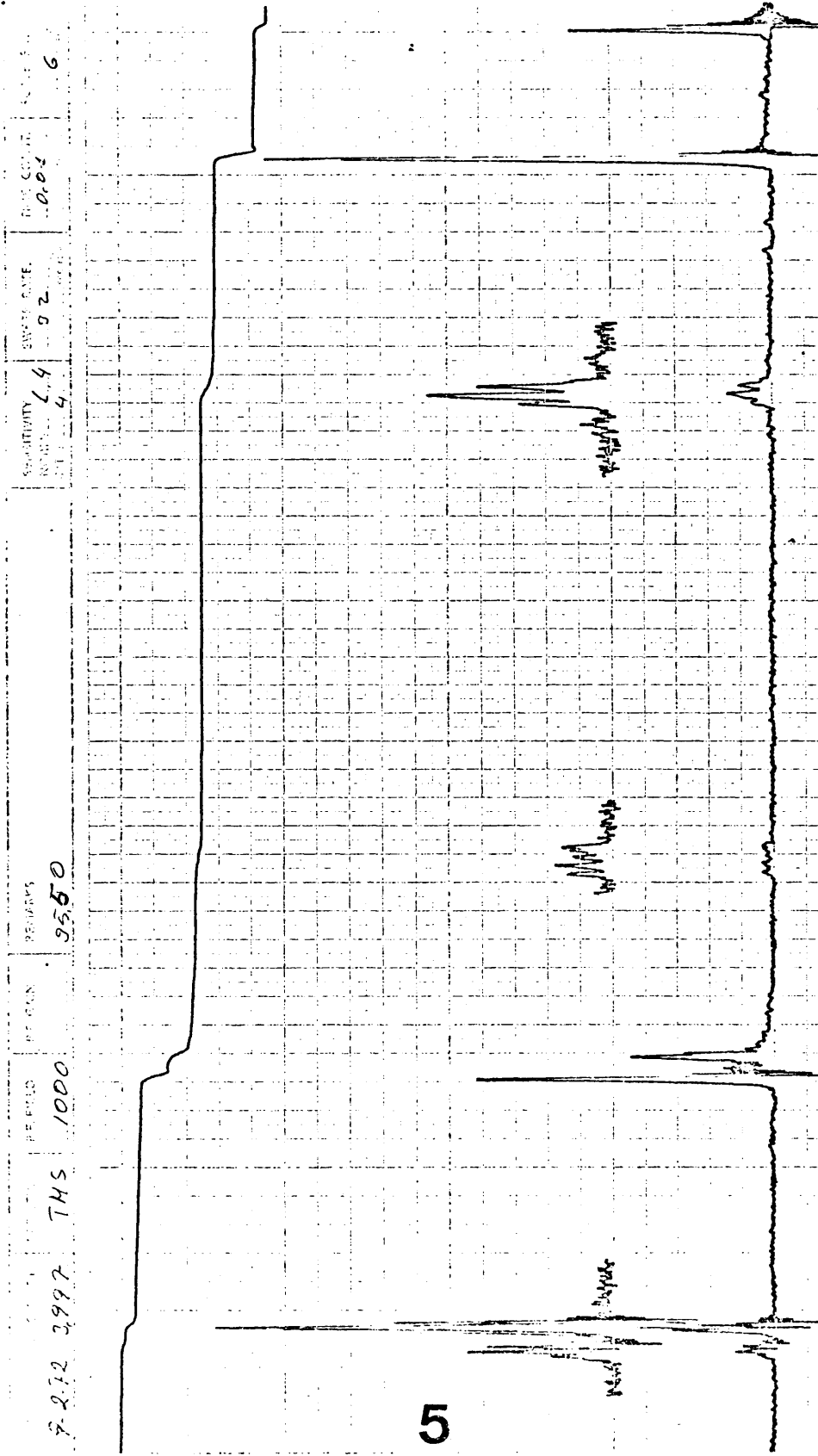
WAVENUMBER (CM⁻¹)		WAVENUMBER (CM⁻¹)	
SOLVENT	CONCENTRATION	SCAN SPEED	media
6-6-70	CELL PATH	SUIT	N
REFERENCE		PART NO.	472-5000
REMARKS		OPERATOR	DATE 6-V-70
		PER No.	

3

Pattila BK

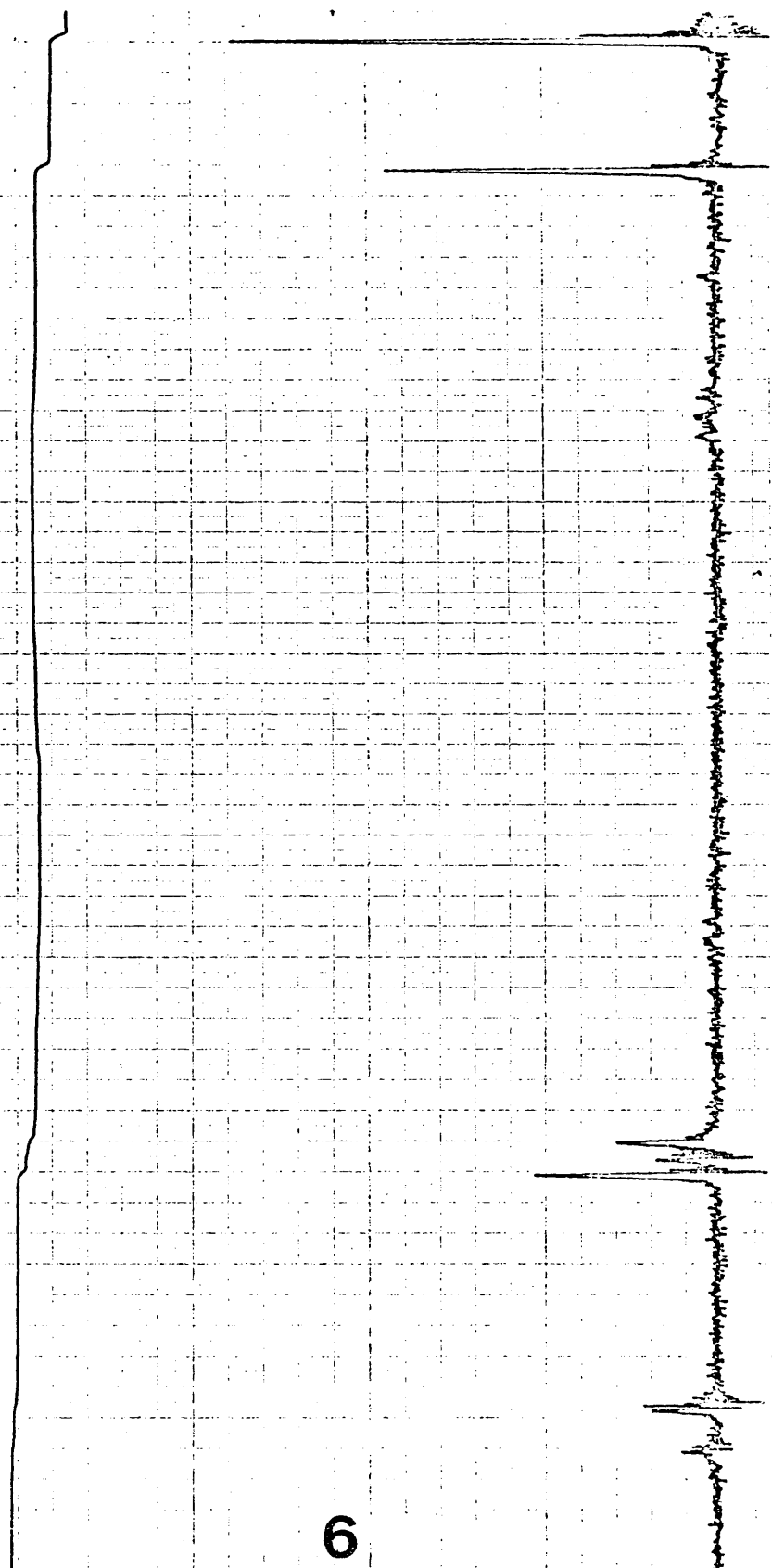


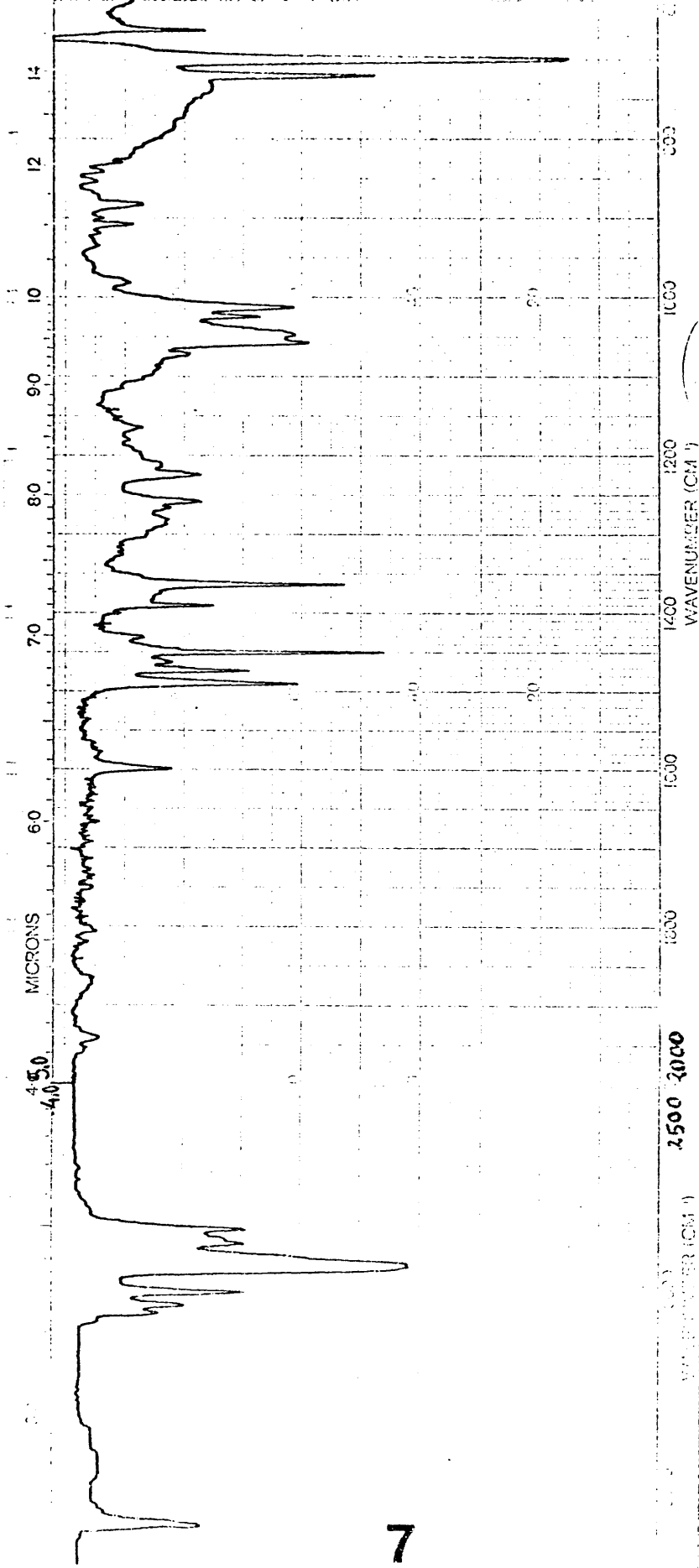
SOLVENT CONCENTRATION CELL PATH PREPARATION		REMARKS 		PARTIAL BK		4	
SCAN SPEED 1 mm/sec SLIT		OPERATOR DATE 8-1-70		REF. NO. 472-5089		PART NO. 472-5089	



9-272 2997	THS	1000	RE SCAN	9550	PERFORMS	SENSITIVITY	SWEEP RATE	BASE COUNT	6
						1.4	0.2	0.00	

TIME	DATE	TIME	DATE	TIME	DATE	TIME	DATE
9.2.72	5972	TMS	1000	95.50	0.01	32	6

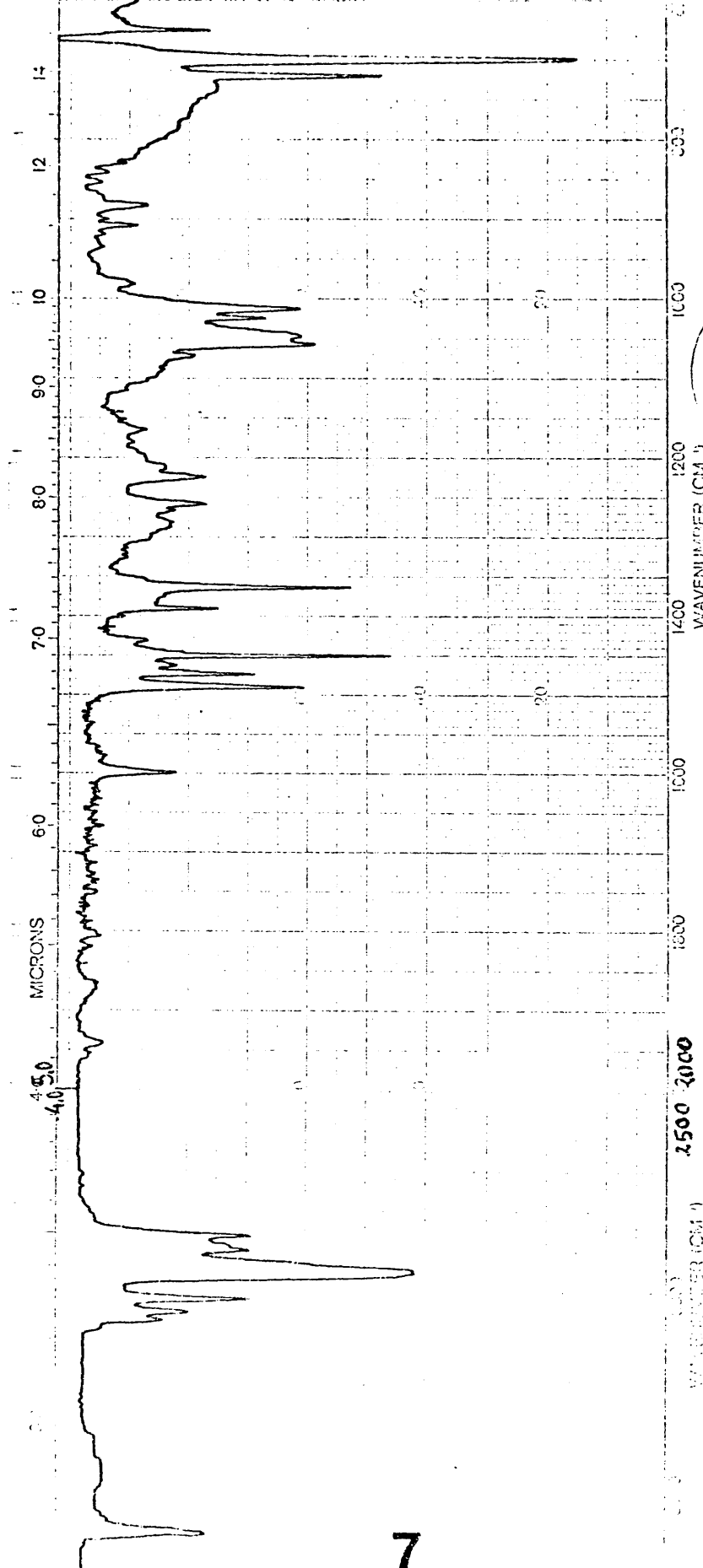




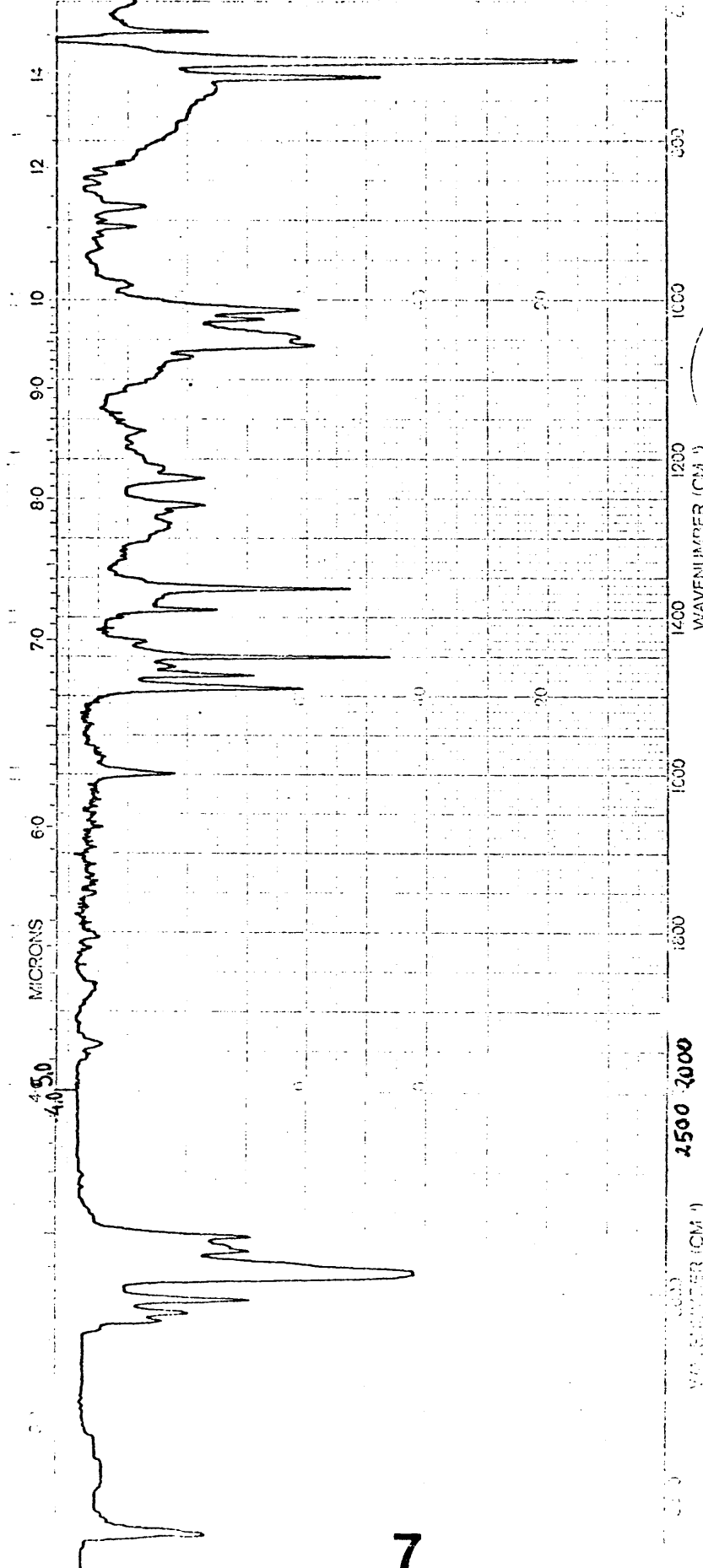
WAVENUMBER (CM ⁻¹)		2500 2000		WAVENUMBER (CM ⁻¹)		1200 1000		WAVENUMBER (CM ⁻¹)		600	
WAVELENGTH (MICRONS)		2.5 3.0		WAVELENGTH (MICRONS)		10 12		WAVELENGTH (MICRONS)		14	
SOLVENT				REMARKS				SCAN SPEED		OPERATOR	
CONCENTRATION								SLIT		DATE	
CELL PATH								PART NO. 472-5053		REF. No.	

7

7



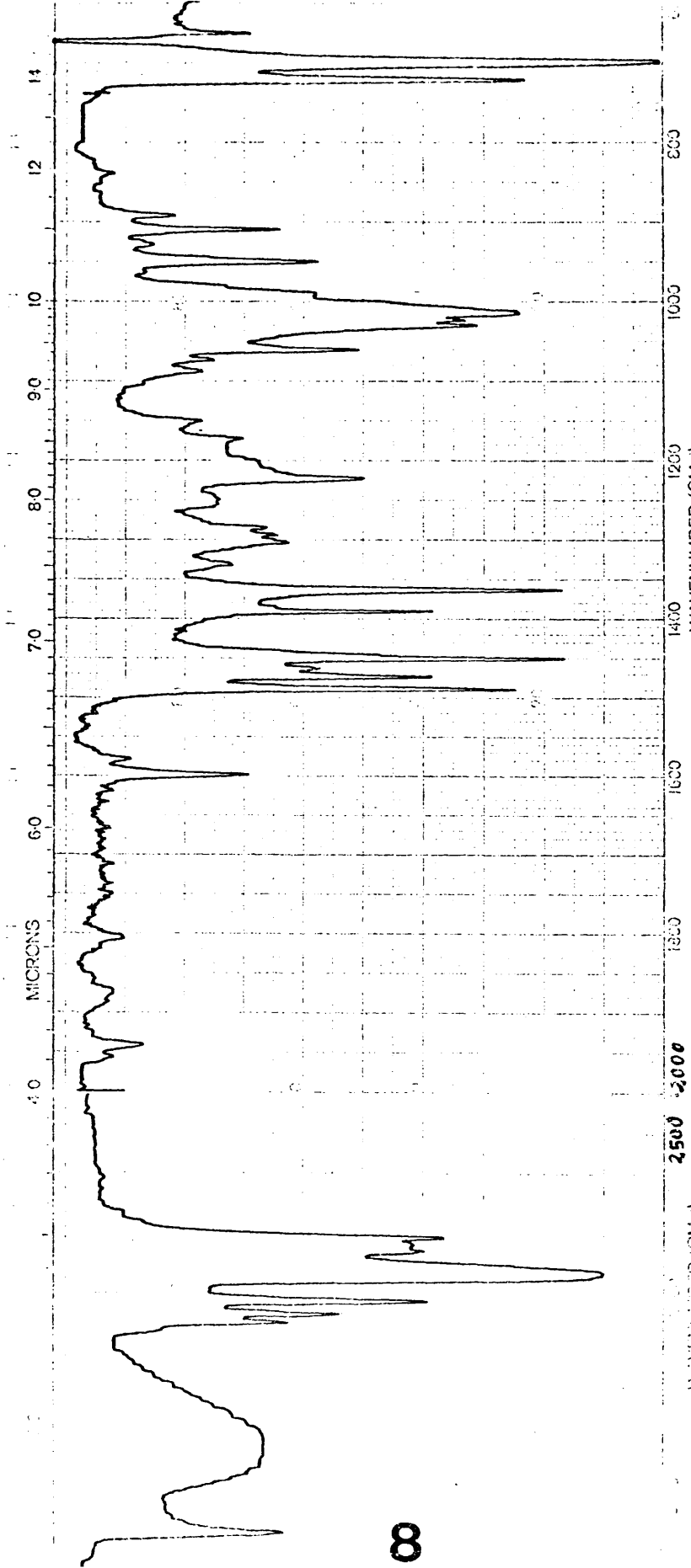
WAVENUMBER (CM ⁻¹)		2500 2000		WAVENUMBER (CM ⁻¹)		1200 1000		WAVENUMBER (CM ⁻¹)		600	
MICRONS		4.0 5.0		MICRONS		8.0 9.0		MICRONS		12 14	
7				REMARKS				SCAN SPEED		OPERATOR	
SOLVENT				CONCENTRATION				SLIT		DATE	
CELL PATH				REFERENCE				PART NO. 472-5093		REF. No.	



WAVENUMBER (CM ⁻¹)		WAVENUMBER (CM ⁻¹)		WAVENUMBER (CM ⁻¹)		WAVENUMBER (CM ⁻¹)	
1500		2000		1500		2000	
SOLVENT		CONCENTRATION		REMARKS		SCAN SPEED	
CELL PATH		REFERENCE				SLIT	
						OPERATOR	
						DATE	
						REF. No.	
						PART NO. 472-5050	

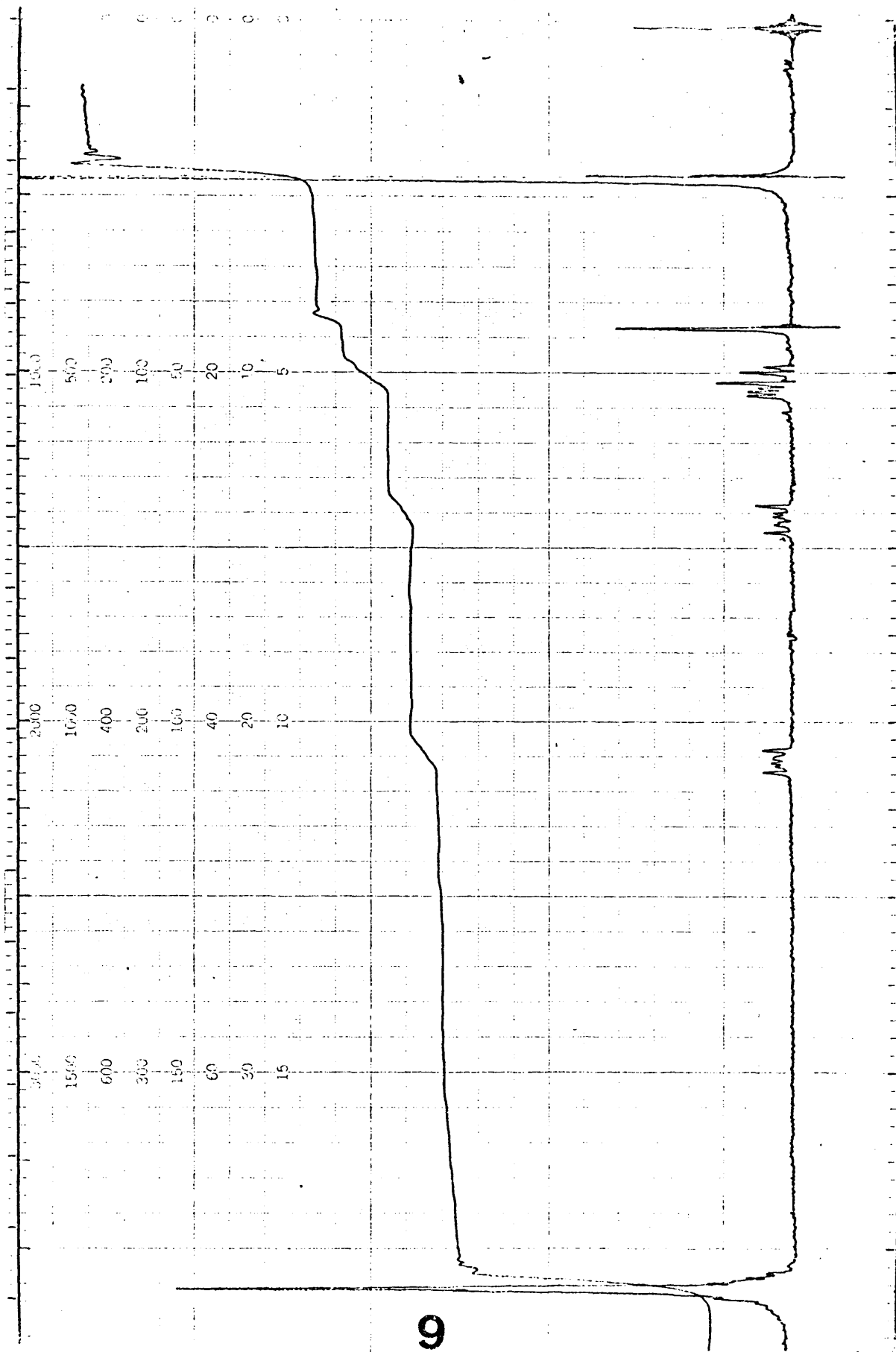
7

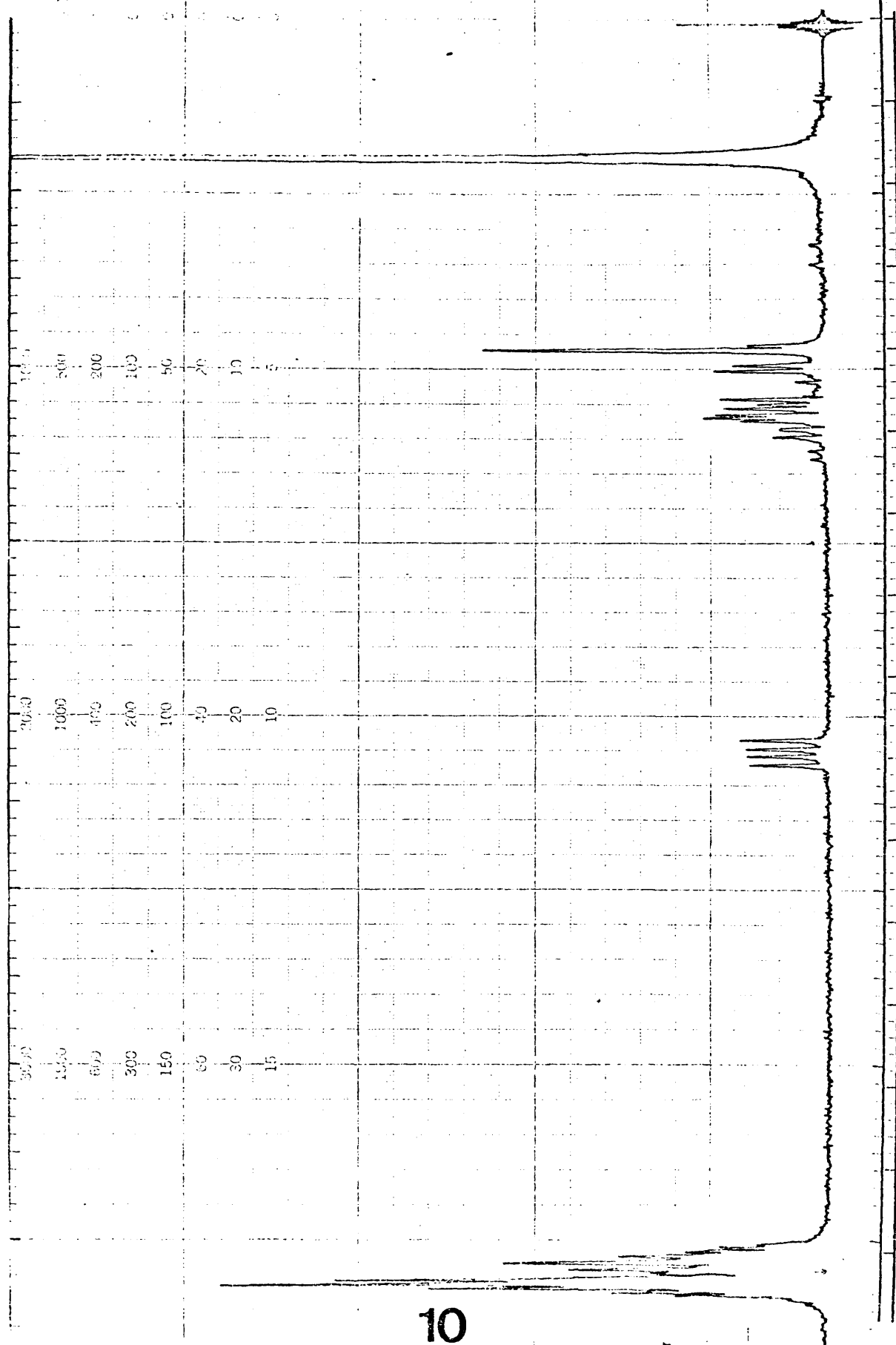
7



8

WAVENUMBER (CM-1)		2500 2000		1800 1600		1400 1200		1000 800	
SOLVENT CONCENTRATION CELL PATH REFERENCE					REMARKS				
SCAN SPEED SLIT					OPERATOR DATE				
PART NO. 472-5083									





1000
800
600
400
200
0

10